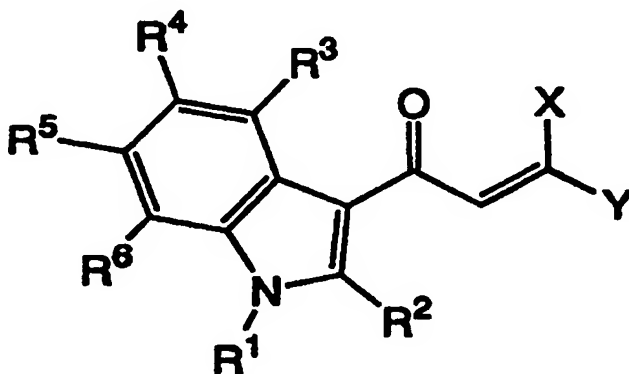




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 209/12, 209/20, 209/22, 401/04, 403/06, 409/06, 409/14, 417/06, A61K 31/40, 31/41, 31/415, 31/44, 31/535</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/50245</p> <p>(43) 国際公開日 1999年10月7日(07.10.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01547</p> <p>(22) 国際出願日 1999年3月26日(26.03.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/78203 1998年3月26日(26.03.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 藤下利夫(FUJISHITA, Toshio)(JP/JP] 〒572-0803 大阪府寝屋川市梅が丘1-11-6-302 Osaka, (JP)</p> <p>吉永智一(YOSHINAGA, Tomokazu)(JP/JP] 〒569-0078 大阪府高槻市大手町3-19-301 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 山内秀晃(YAMAUCHI, Hideaki) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54)Title: INDOLE DERIVATIVES WITH ANTIVIRAL ACTIVITY

(54)発明の名称 抗ウイルス作用を有するインドール誘導体



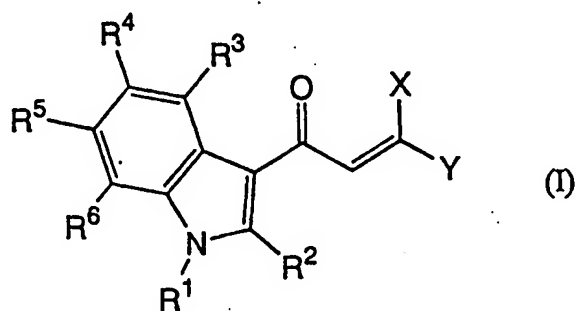
(I)

(57) Abstract

Compounds represented by formula (I), wherein R¹ represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted arylsulfonyl, etc.; R² represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted aralkyl, etc.; R³, R⁴, R⁵, and R⁶ each independently represents hydrogen, halogeno, lower trihaloalkyl, etc.; X represents hydroxy or optionally substituted amino; and Y represents COOR (R is hydrogen or an ester residue), optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl. They have an integrase inhibitory activity and are useful as an anti-HIV agent.

(57)要約

式：



(式中、

R¹は水素、低級アルキル、置換基を有していてもよいアリールスルホニル等；

R²は水素、低級アルキル、置換基を有していてもよいアラルキル等；

R³、R⁴、R⁵及びR⁶はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、トリハロゲン化低級アルキル等；

Xはヒドロキシ又は置換基を有していてもよいアミノ；

YはCOOR (Rは水素またはエステル残基)、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいヘテロアリールである。)

で示される化合物は、インテグラーゼ阻害作用を有し、抗HIV薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュー・ジーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

抗ウイルス作用を有するインドール誘導体

技術分野

- 5 本発明は、抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、ウイルスのインテグラーゼ阻害作用を有するインドール誘導体及びそれを含有する医薬、特に抗HIV薬に関する。

背景技術

- 10 ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス（HIV）は、後天性免疫不全症候群（エイズ）の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤（AZT、3TC等）とプロテアーゼ阻害剤（インディナビル等）が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬の開発が期待されている。

- このような状況下、最近、ウイルスDNAの動物細胞染色体への部位特異的組換え反応に関与する酵素であるインテグラーゼが注目されており、該酵素阻害作用に基づく抗HIV薬の研究も行われている [(1) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 61 (3), 1013-1020 (1968), KOURILSKY P et al.; (2) J. VIROL. METHODS (NETHERLANDS), 17/1-2 (55-61) (1987), F Barin et al.; (3) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2399 (1993), Fesen. MR (1993); (4) CDC AIDS Weekly Pagination:P2 (1990), DeNoon, DJ]。また最近報告されたインテグラーゼ阻害剤としては、例えば、USP 5, 578, 573に記載のペプチド誘導体、GB 2 306 476 Aに記載のテトラヒドロナフチル誘導体、WO 97/38999に記載のアクリドン誘導体等がある。

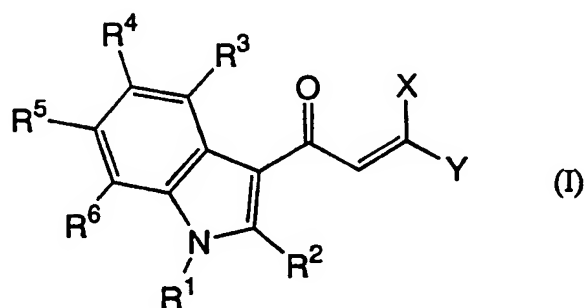
- 25 なお、文献 (Khim. Geterotsikl. Soedin. 1973, (11), 1519) には、ある種のインドール誘導体が記載されているがその薬効については何ら記載されていない。また USP 5,475,109 には、ジオキソブタン酸が置換した非縮合タイプのヘテロ環式化合物が抗インフルエンザウイルス薬として有用である旨記載されているが、

その作用メカニズムはキャップ依存性エンドヌクレアーゼ (cap-dependent endonuclease) 阻害である。

発明の開示

- 5 上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。本発明者らは鋭意検討した結果、新規インドール誘導体がインテグラーゼの阻害作用を有し、抗ウイルス薬、特に抗HIV薬として有用であることを見出し、以下に示す本発明を完成した。

(1) 式：



10

(式中、

- R¹は水素、低級アルキル、シクロアルキル低級アルキル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいアリールスルホニル、
 15 置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいヘテロアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールスルホニル、低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいスルファモイル、又は置換基を有していてもよいカルバモイル；

- R²は水素、低級アルキル、低級アルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいヘテロアラルキル、置換基を有していてもよいアリールチオ、置換基を有していてもよいアリールスルフィニル、置換基を有していてもよいアリ
- 20

ールスルホニル、置換基を有していてもよいヘテロサイクリル低級アルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロサイクリルスルホニル；

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、トリハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、エステル化されていてもよいカルボキシル、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ、又は置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ；

Xはヒドロキシ又は置換基を有していてもよいアミノ；

Yは $COOR$ （Rは水素またはエステル残基）、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいヘテロアリールである。

10 但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び R^6 が水素； R^4 が水素、メトキシ又はクロル；Xがヒドロキシ；かつYが $COOC_2H_5$ である場合を除く。）

で示される化合物（以下、化合物（I）という）もしくはその互変異性体、又はそれらの製薬的に許容される塩もしくは水和物。

（2）Yが $COOR$ （式中、Rは前記と同意義である）の場合、 R^1 及び R^2 が同時に水素ではない、上記（1）記載の化合物。

（3）XがヒドロキシかつYが $COOR$ （式中、Rは前記と同意義である）の場合、 R^1 及び R^2 が同時に水素ではない、上記（1）記載の化合物。

（4） R^1 が水素又は置換基を有していてもよいアリールスルホニルである、上記（1）～（3）のいずれかに記載の化合物。

20 （5） R^2 が水素、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいアラルキルである、上記（1）～（3）のいずれかに記載の化合物。

（6） R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がそれぞれ独立して水素又はハロゲンである、上記（1）～（3）のいずれかに記載の化合物。

（7） R^3 、 R^5 及び R^6 がすべて水素である、上記（6）記載の化合物。

25 （8）Xがヒドロキシである、上記（1）～（3）のいずれかに記載の化合物。

（9）Yが置換基を有していてもよいヘテロアリールである、上記（1）記載の化合物。

（10）該ヘテロアリールが、環内に少なくとも1個のN原子を有する5又は6

員環である、上記（９）記載の化合物。

（１１）該ヘテロアリールが、テトラゾリル、トリアゾリル又はイミダゾリルである、上記（１０）記載の化合物。

（１２） R^1 が水素又は置換基を有していてもよいアリールスルホニル； R^2 が水素、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいアラルキル； R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がそれぞれ独立して水素又はハロゲン； X がヒドロキシである、上記（１）～（３）のいずれかに記載の化合物。

（１３） R^1 が水素又は置換基を有していてもよいアリールスルホニル； R^2 が水素、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいアラルキル； R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がそれぞれ独立して水素又はハロゲン； X がヒドロキシ； Y が置換基を有していてもよいヘテロアリールである、上記（１）記載の化合物。

（１４） R^1 が水素又はハロゲンにより置換されていてもよいフェニルスルホニル； R^2 が水素、ハロゲンにより置換されていてもよいフェニル又はハロゲンにより置換されていてもよいフェニルメチルである； R^4 がハロゲン； R^3 、 R^5 及び R^6 が共に水素； X がヒドロキシ； Y がテトラゾリルである、上記（１３）記載の化合物。

（１５） $-C(O)CH=C(X)Y$ （式中、 X 及び Y は前記と同意義である。）で示される基をその３位に有することを特徴とするインドール誘導体を、有効成分として含有する医薬組成物。

（１６）上記（１）～（１４）のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

（１７）上記（１）～（１４）のいずれかに記載の化合物を含有するインテグラーゼ阻害剤。

（１８）上記（１）～（１４）のいずれかに記載の化合物を含有する抗ウイルス薬。

（１９）上記（１）～（１４）のいずれかに記載の化合物を含有する抗HIV薬。

（２０）上記（１７）記載のインテグラーゼ阻害剤に、逆転写酵素阻害剤及び／

又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせる、抗HIV用合剤。

本発明化合物(I)の構造上の特徴の一つは、インドール環の3位に“ $-C(O)CH=CHXY$ ”で示される基を有する点である。

- 5 本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は特に断りのない限り、単独または他の用語との併用のいずれの場合も共通の意味を有する。

「低級アルキル」は、例えば炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基であり、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル等を包含する。好ましくは、炭素数1～4個
10 のアルキル基であり、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル等である。

「低級アルコキシ」は、例えば炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基であり、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等を包含する。好ましくは、炭素数1～4個のアルコキシ基であり、メトキシ、エトキシ、*n*-プロ
15 ポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ等である。

「シクロアルキル低級アルキル」は、例えば炭素数3～6の環状アルキルが置換した上記低級アルキルであり、シクロプロピルメチル、2-シクロプロピルエチル、4-シクロプロピルブチル、シクロペンチルメチル、3-シクロペンチル
20 プロピル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル等を包含する。好ましくは、シクロプロピルが置換した炭素数1～4個のアルキルであり、シクロプロピルメチル、2-シクロプロピルエチル、4-シクロプロピルブチルである。

25 「低級アルキルスルホニル」は、例えば上記低級アルキルが結合したスルホニル基であり、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、*n*-ペンチルスルホニル、イソペンチル

スルホニル、ネオペンチルスルホニル、*t*-ペンチルスルホニル、*n*-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル等を包含する。好ましくは、炭素数 1～4 個のアルキルが結合したスルホニル基であり、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*t*-ブチルスルホニルである。

「低級アルキルカルボニル」は、例えば上記低級アルキルが結合したカルボニル基であり、メチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、*sec*-ブチルカルボニル、*t*-ブチルカルボニル、*n*-ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル、*t*-ペンチルカルボニル、*n*-ヘキシルカルボニル、イソヘキシルカルボニル等を包含する。好ましくは、炭素数 1～4 個のアルキルが結合したカルボニル基であり、例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、*sec*-ブチルカルボニル、*t*-ブチルカルボニルである。

「低級アルコキシカルボニル」は、例えば上記低級アルコキシが結合したカルボニル基であり、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*s*-ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、*n*-ヘキシルオキシカルボニル、イソヘキシルオキシカルボニル等を包含する。好ましくは、炭素数 1～4 個のアルコキシが結合したカルボニル基であり、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*s*-ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルである。

「アリール」は、例えばフェニル、ナフチル又は多環芳香族炭化水素基（フェナンスリル等）等である。好ましくは、フェニル、ナフチルである。

「アラルキル」は、例えば上記アリールが置換した上記低級アルキル基であり、ベンジル、2-フェネチル、1-ナフチルメチル、2-(2-ナフチル)エチル等を包含する。好ましくは、ベンジルである。

「アラルキルオキシ」は、例えば上記アラルキルが結合したオキシ基であり、
5 ベンジルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-(2-ナフチル)エチルオキシ等を包含する。

「アリールカルボニル」は、例えば上記アリールが結合したカルボニル基であり、ベンゾイル、ナフチルカルボニル等を包含する。

「アリールチオ」は、例えば上記アリールが結合したチオ基であり、フェニル
10 チオ、ナフチルチオ等を包含する。

「アリールスルフィニル」は、例えば上記アリールが結合したスルフィニル基であり、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等を包含する。

「アリールスルホニル」は、例えば上記アリールが結合したスルホニル基であり、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等を包含する。

15 「アリールスルホニルオキシ」は、例えば上記アリールが結合したスルホニルオキシ基であり、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等を包含する。

「ヘテロアリール」は、例えばN、O及びSからなる群から選択される同一又は異なるヘテロ原子を1～4個含む5～6員の芳香環基であり、フリル、チエニル、
20 ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ビリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル等を包含する。

「ヘテロアリールスルホニル」は、例えば上記ヘテロアリールが結合したスルホニル基であり、フリルスルホニル、チエニルスルホニル、ピロリルスルホニル、
25 オキサゾリルスルホニル、チアゾリルスルホニル、イミダゾリルスルホニル、ピラゾリルスルホニル、トリアゾリルスルホニル、ビリジルスルホニル、ピリダジニルスルホニル、ピリミジニルスルホニル、ピラジニルスルホニル、トリアジニルスルホニル、テトラゾリルスルホニル等を包含する。

「ヘテロアラルキル」は、例えば上記ヘテロアリアルが置換した上記低級アルキル基であり、フリルメチル、チエニルメチル、2-チエニルエチル、ピロリルメチル、2-ピロリルエチル、オキサゾリルメチル、3-チアゾリルプロピル、4-イミダゾリルブチル、ピラゾリルメチル、2-トリアゾリルエチル、ピリジルメチル、2-ピリジニルエチル、3-ピリダジニルプロピル、ピリミジニルメチル、2-ピラジニルエチル、3-トリアジニルプロピル、4-テトラゾリルブチル等を包含する。

「ヘテロサイクリル」とは、同一又は異なる1～3個のヘテロ原子（N、O、S）を含む5～7員の非芳香族環基を意味し、例えばモルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ピペリジニル、ピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリニル、オキサゾリニル、イミダゾリニル等を包含する。

「ヘテロサイクリル低級アルキル」は、上記「ヘテロサイクリル」が置換した上記低級アルキルを意味し、好ましくはモルホリノメチル等である。

上記の「アリアル」、「アリアルカルボニル」、「アリアルスルホニル」、「アリアルスルホニルオキシ」、「アラルキル」、「アラルキルオキシ」、「ヘテロアリアル」、「ヘテロアリアルスルホニル」、「ヘテロアラルキル」、「アリアルチオ」、「アリアルスルフィニル」、「アリアルスルホニル」、「ヘテロサイクリル低級アルキル」、及び「ヘテロサイクリルスルホニル」が置換基を有する場合、それぞれ同一又は異なる1～4個の置換基で任意の位置（オルト、メタ及び／又はパラ）が置換されていてもよく、該置換基としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（例：F、Cl、Br等）、トリハロゲン化低級アルキル（例：CF₃、CH₂CF₃等）、低級アルキル（例：メチル、エチル、イソプロピル、t-ブチル等）、低級アルコキシ（例：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、低級アルコキシカルボニル（例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、アミノ、低級アルキル置換アミノ（例：メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アジド、アリアル（例：フェニル等）、アラルキル（例：ベンジル等）、アミノ保護基（例：

トリチル等) 等が例示される。

「ハロゲン」としては、F、Cl、Br、I が例示される。

「トリハロゲン化低級アルキル」としては、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブromoメチル、トリフルオロエチル等が例示される。

- 5 R^1 の定義における「置換基を有していてもよいスルファモイル」及び「置換基を有していてもよいカルバモイル」の置換基としては、置換されていてもよいフェニル、低級アルキル（メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル等）が例示される。

- 10 Xにおける「置換基を有していてもよいアミノ」の置換基としては、低級アルキル（メチル、エチル等）、低級アルコキシアルキル（エトキシメチル、エトキシエチル等）、アラルキル（ベンジル等）等が例示される。

- 15 YにおけるRで示されるエステル残基、又は R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 における「エステル化されていてもよいカルボキシル」のエステル残基としては、低級アルキル（メチル、エチル、*t*-ブチル等）、アラルキル（ベンジル、ジフェニルメチル等）等が例示される。

化合物 (I) の各基の好ましい例を以下に示す。

- 20 R^1 として好ましくは、水素、メチル、*n*-ブチル、シクロプロピルメチル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、イソプロピルスルホニル、モルホリノスルホニル、*t*-ブトキシカルボニル、置換基を有していてもよいフェニルカルバモイル（置換基：ハロゲン等）、置換基を有していてもよいフェニルスルホニル（置換基：トリフルオロメチル、メチル、イソプロピル、ベンジル、ハロゲン、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル等）、置換基を有していてもよいベンジル（置換基：アジド、ハロゲン、フェニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、ニトロ、アミノ等）、2-フェネチル、1-ナフチルメチル、ピリジルメチル、置換基を有していてもよいチエニル（置換基：カルボキシ、メトキシカルボニル等）等が例示される。より好ましくは、水素又は置換基を有していてもよいフェニルスルホニルである。
- 25

R^2 として好ましくは、水素、 n -ブチル、置換基を有していてもよいフェニル（置換基：ハロゲン、メトキシ、ジメチルアミノ等）、置換基を有していてもよいベンジル又はフェニルプロピル（置換基：ハロゲン、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル等）、フェニルカルボニル、置換基を有していてもよいフェニルチオ（置換基：ハロゲン、メトキシ等）、置換基を有していてもよいフェニルスルフィニル（置換基：ハロゲン等）、置換基を有していてもよいフェニルスルホニル（置換基：ハロゲン、メトキシ等）、モルホリノメチル等が例示されるが、より好ましくは、水素、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいベンジルである。

10 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 の好ましい例としては、すべてが水素であるか又は R^4 がハロゲン（特に塩素）でその他すべてが水素の場合である。

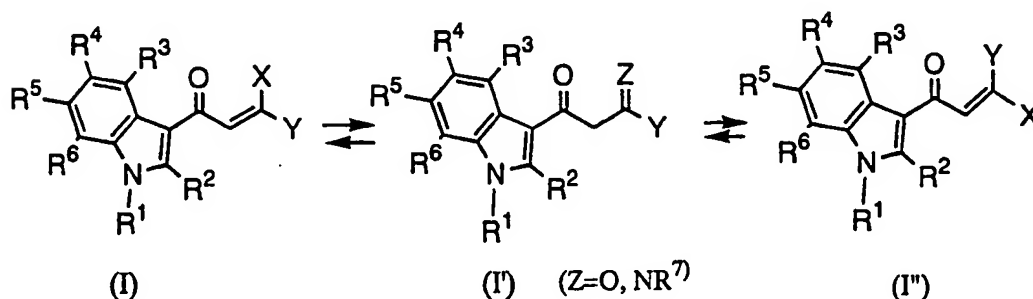
X として好ましくは、ヒドロキシである。

Y として好ましくは、 $COOR$ （ R は水素又はエステル残基）又は置換基を有していてもよいヘテロアリアルである。 R は、抗ウイルス活性の面からは水素が好ましい。又 R がエステル残基である化合物は合成中間体としても有用である。

Y のヘテロアリアルとして好ましくは、その環内に少なくとも1個の N 原子を有する5又は6員環であり、より好ましくは、テトラゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、チアゾリルであり、特にテトラゾリルが好ましい。

化合物（I）は、通常、溶液中等で以下に示す化学平衡を取り得る。

20



（式中、 R^7 は水素又はイミノ基上の置換基を示す。）

上記の化学平衡において、化合物（I'、但し、 $Z=O$ ）は化合物（I、但し、

X=OH) のジケトン体であり、また化合物 (I'') と化合物 (I) は、3 位側鎖
オレフィン部分において互いに、シス・トランスの関係にある。これらの化合物
を含めて化合物 (I) の理論上可能なすべての互変異性体は、本発明の範囲内
である。以下、本明細書においては、化合物 (I) およびそのすべての互変異性体
5 を総称して、単に化合物 (I) ということもある。なお、後述の実施例における
NMR データの大部分は、測定条件に依存して上記 (I) 型に対応する。

化合物 (I) の製薬的に許容される塩としては、塩基性塩として例えば、ナト
リウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等の
アルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン
10 塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、
トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；N, N-ジベンジ
ルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリ
ン塩、イソキノリン塩等の複素環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、
テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリ
15 エチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチ
ルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第 4 級アンモニウム塩；ア
ルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、
例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等
の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、
20 酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンス
ルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸
塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が
挙げられる。

また化合物 (I) の水和物、各種溶媒和物も本発明の範囲内である。

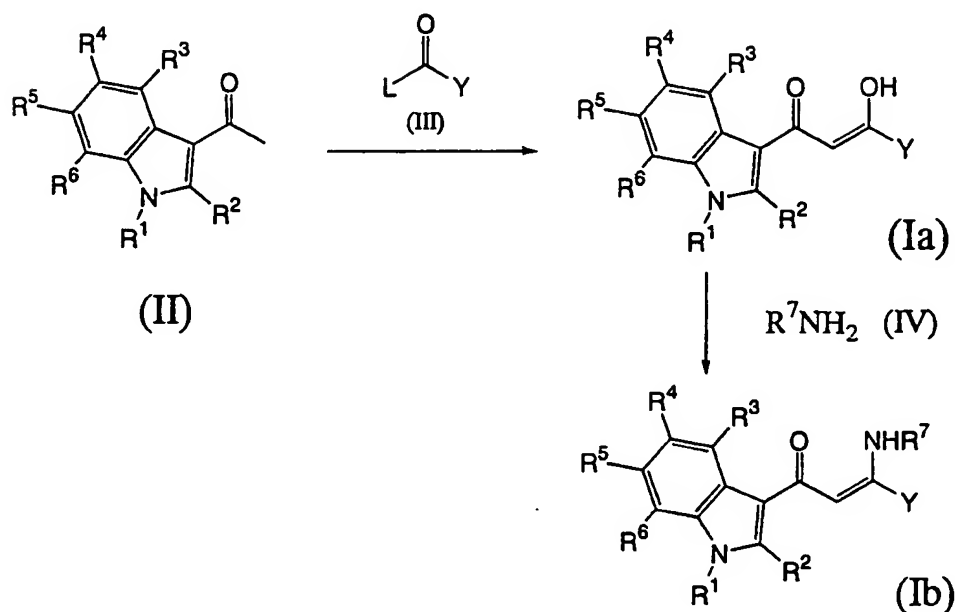
25

化合物 (I) の製造法を以下に説明する。

化合物 (I) は新規インドール誘導体であるが、インドールを基本骨格とする
公知化合物は既に多数報告されている (Heterocyclic Compounds, Indoles Part 1-3,

(Wiley Interscience), The chemistry of Indoles (Academic Press)等)。よって当業者であれば、例えばそれら公知化合物を原料にして周知の化学反応を適用することにより、化合物(I)を容易に合成し得る。化合物(I)の代表的な一般的製法を以下に示す。

5 (1) 3位側鎖部分の形成(基本合成ルート)



(A) $X=OH$ の場合

例えば、文献(Tetrahedron 48, 10645(1992))等に記載の方法で得られる種々の3-アセチルインドール誘導体(II)に、上記化合物(III)(式中、Lは脱離基を示し、例えば、ハロゲンまたは OR^8 (R^8 は低級アルキル等)等である)を、好ましくは塩基存在下で反応させることにより、化合物(Ia)を得る。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等が例示される。塩基としては、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムビストリメチルシリルアミド(LHMDS)等が例示される。反応温度は、約 $-100 \sim 100^\circ C$ 、好ましくは $-70 \sim 60^\circ C$ である。

化合物(III)としては、例えば、シュウ酸ジメチル(ジエチル)、メチル(エチル)オキザリルクロリド、2-トリチル-2H-テトラゾール-5-カルボン酸 エチルエステル、1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、

1-トリチルイミダゾール-2-カルボン酸 エチルエステル、無水フタル酸、オルトメトキシベンゾイルクロリド等が例示される。

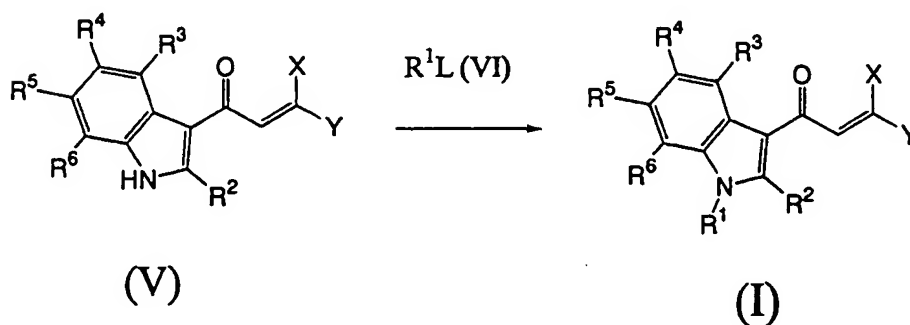
(B) $X = \text{NHR}^7$ の場合

上記化合物(I a)に、上記化合物(IV) (R^7 は水素又はアミノ基上の置換基)

5 またはその酸付加塩を反応させることにより、化合物(I b)を得る。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール等が例示される。反応温度は約 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温 $\sim 100^\circ\text{C}$ である。

(2) 1位置換基(R^1)の導入



10

例えば上記(1)の方法等によって得られる上記化合物(V)に、所望により塩基存在下、化合物(VI) (式中、Lは脱離基)又は、 R^1 として導入され得るイソシアネート類等を反応させて化合物(I)を得る。

塩基としては、 NaH 、 K_2CO_3 等が例示される。溶媒としては、THF、ジ
15 オキサン等が例示される。

化合物(VI)としては、各種スルホニルクロリド(例：(置換)ベンゼンスルホニルクロリド、2-チオフェンスルホニルクロリド、(置換)アミノスルホニルクロリド、アルキルスルホニルクロリド等)、ハロゲン化アルキル(例：ヨードメチル、臭化ブチル、臭化シクロプロピル等)、ハロゲン化アラルキル(例：
20 (置換)ベンジル、ピコリル、ナフチル、ビフェニルメチル等)、カルバモイルクロリド(例：ジメチルカルバモイルクロリド等)、ハロゲン化アシル(例：パラフルオロベンゾイルクロリド等)などが例示される。

イソシアネート類としては、(置換)アリールイソシアネート(例：フェニル

イソシアネート等)等が例示される。

反応温度は、約 $-100\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ である。なお本反応は、 $\text{X}=\text{OH}$ の場合に好適である。

上記(1)又は(2)のいずれかの反応前には、所望により当業者に周知の方法に従い官能基に対して保護反応を行い、また反応後、所望により、エステル
5 加水分解や脱保護等の反応を行えばよい。

次に本発明化合物の使用方法について説明する。

化合物(I)は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。化合物(I)
10 は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって化合物(I)は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖するウイルスに起因する各種疾患に対して、予防または治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス(例、HIV-1等)に対するインテグラーゼ阻害剤として有用であり、抗HIV薬等として有用である。

15 また、化合物(I)は、逆転写酵素阻害剤及び／又はプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬と組み合わせて併用療法に用いることもできる。

化合物(I)は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤
20 等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。

25 本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態及び疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約 $0.05\text{mg}\sim 3000\text{mg}$ 、好ましくは、約 $0.1\text{mg}\sim 1000\text{mg}$ を、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約 $0.01\text{mg}\sim 1$

0 0 0 m g、好ましくは、約 0 . 0 5 m g ~ 5 0 0 m g を投与する。

さらに、 $-C(O)CH=C(X)Y$ (式中、X 及び Y は前記と同意義である。) で示される基をその 3 位に有することを特徴とする各種のインドール誘導体は、化合物 (I) と同様に抗ウイルス薬等の医薬としての利用が期待される。該インドール誘導体においては、3 位以外の部分構造としては、所望の薬理活性に悪影響を及ぼさない限りにおいて、種々の置換基が広範囲に選択され得る。またその合成法は、上記化合物 (I) の合成法に準じればよい。

化合物 (I) は、また医薬の合成中間体、合成原料等としても有用である。例えば、化合物 (I) において、Y の定義における R がエステル残基である化合物等は、脱保護することにより容易に、R が水素である化合物に誘導することが可能である。

発明を実施するための最良の形態

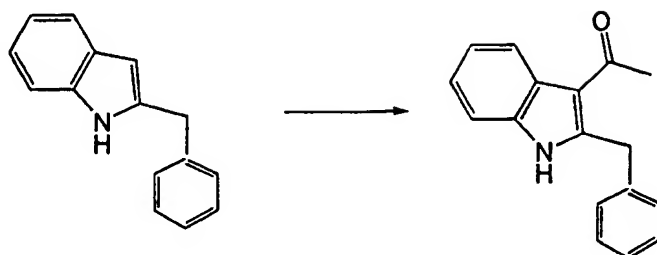
以下に本発明の実施例を示す。反応は通常、窒素気流中に行ない、また反応溶媒には、モレキュラーシーブス等で乾燥したものを用いた。抽出液の乾燥は、硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム等で行なった。

(略号)

Me = メチル ; Et = エチル ; i Pr = イソプロピル ; Ph = フェニル ; Bn = ベンジル ; Ac = アセチル ; Boc = t-ブトキシカルボニル ; MeOH = メタノール ; EtOH = エタノール ; MEK = メチルエチルケトン ; EtOAc = 酢酸エチル ; $CHCl_3$ = クロロホルム ; MeCN = アセトニトリル ; DMF = N, N-ジメチルホルムアミド ; DMA = N, N-ジメチルアセトアミド ; Et_2O = エチルエーテル ; i-Pr₂O = イソプロピルエーテル ; LHMDS = リチウムビストリメチルシリルアミド ; Hex = n-ヘキサン ; THF = テトラヒドロフラン ; DMSO = ジメチルスルホキシド ; aq. dioxane = ジオキサン水溶液 ; Tet = 2 H-テトラゾール-5-イル ; Tri = 1 H-[1, 2, 4]-トリアゾール-3-イル ; Imi = 2-イミダゾリル。また置換基の表示例として例えば Ph(2, 5-Cl) は、2 および 5 位に Cl が置換したフェニル基を示す。

参考例 1

3-アセチル-2-ベンジルインドール



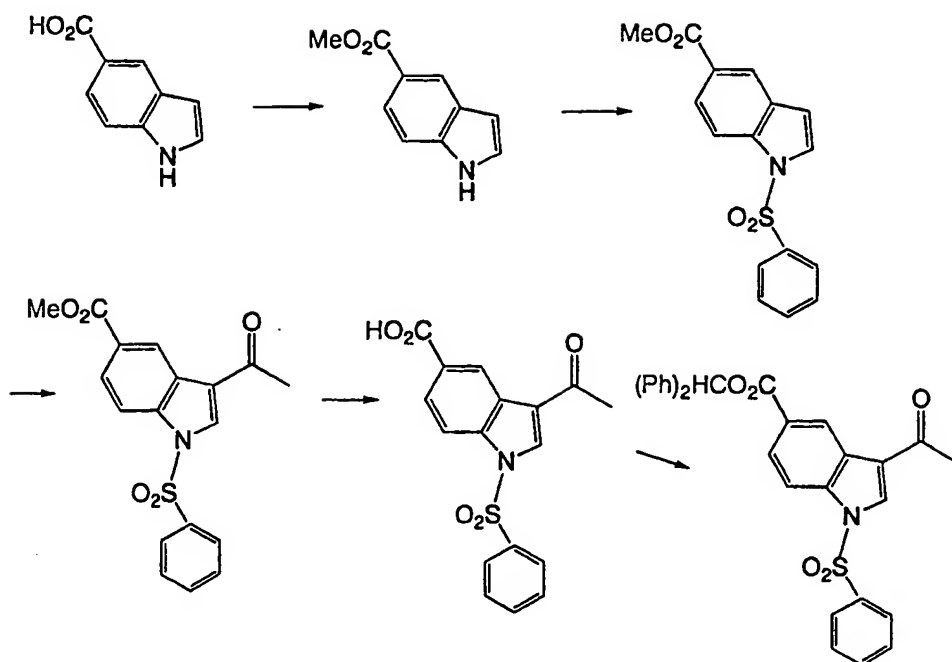
ジメチルアセトアミド (29.5 g, 39 mmol) に氷冷下、オキシ塩化リン (7.00 g, 76.9 mmol) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。次いで文献 (Khim. Geterotsikl. Soedin. 1994, p133) に従い得られた 2-ベンジルインドール (8.00 g, 38.6 mmol) を加え、100℃で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に加え、2N NaOH で中和後、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、得られた結晶を n-ヘキサンで洗浄することにより 5.1 g (収率: 52%) の標題化合物を得た。

10 NMR (CDCl₃) δ : 2.72 (3H, s), 4.60 (2H, s), 7.10-7.48 (8H, m), 7.94-8.20 (1H, m), 8.20 (1H, brs).

参考例 2

3-アセチル-1-ベンゼンスルホンイルインドール-5-カルボン酸 ジフェニルメチルエステル

15 ルエステル



(1) インドール-5-カルボン酸 (4.8 g, 29.8 mmol) のエーテル (200 ml) 溶液に
 ジアゾメタンのエーテル溶液をジアゾメタンの黄色が消失しなくなるまで、徐々
 に滴下した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 5 イーに付し、酢酸エチルで溶出する画分を濃縮し、4.5 g (収率: 86%) のインドール
 -5-カルボン酸 メチルエステルを得た。NMR(CDCl₃) δ : 3.93 (3H, s), 6.65 (1H,
 m), 7.27 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.4 Hz, 1.2 Hz), 8.40 (1H,
 brm), 8.42 (1H, m).

(2) 上記化合物 (5.3 g, 30 mmol) を THF (150 ml) に溶解し、粉末 NaOH (6.05 g, 150
 10 mmol) とテトラ n-ブチルアンモニウムブロミド (0.51 g) を加えた。この懸濁液に
 氷冷下、ベンゼンスルホニルクロリド (6.41 g, 36 mmol) の THF (10 ml) 溶液を滴
 下した。同温度で 30 分間攪拌後、無機物を濾別し、THF を減圧下に留去した。得
 られた結晶を酢酸エチルで洗浄し、7.24 g の 1-ベンゼンスルホニルインドール-
 5-カルボン酸 メチルエステルを得た。さらに洗浄した酢酸エチル溶液をアンモ
 15 ニア水で洗浄し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエーテルで結晶化し、
 エーテル洗浄により、2.0 g の上記化合物を得た。合計収率: 97%。
 NMR(CDCl₃) δ : 3.92 (3H, s), 6.73 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.45-8.03 (8H, m), 8.26 (1H,
 m).

(3) 塩化アルミニウム (10.7 g, 80 mmol) のジクロロエタン (80 ml) 懸濁液に無水酢酸 (4.83 g, 40 mmol) を滴下し、室温下、15 分間攪拌した。上記の 1-ベンゼンスルホニルインドール-5-カルボン酸 メチルエステル (6.31 g, 20 mmol) のジクロロエタン (60 ml) 溶液を滴下した。反応液を室温下、2 時間攪拌した。さらに
5 塩化アルミニウム (5.33 g, 40 mmol) と無水酢酸 (2.04 g, 20 mmol) を加えた。30 分間攪拌後、氷水に注入した。酢酸エチルで抽出し、2 回水洗し、さらに重曹水で洗浄乾燥した。溶媒を留去し、得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄して、6.82 g (収率: 96%) の 3-アセチル-1-ベンゼンスルホニルインドール-5-カルボン酸 メチルエステルを得た。

10 NMR(CDCI₃) δ : 2.60 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.48-7.68 (3H, m), 7.94-8.00 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz), 8.26 (1H, s), 9.00 (1H, d, J=1.6 Hz).

(4) 上記化合物 (0.18 g, 0.5 mmol) をジクロロメタン (2 ml) に溶解し、-35--40℃ に冷却し、次いで 1 モル濃度のボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (1.5 ml) を滴下した。次いで反応液を室温に戻し、さらに 15 分間還流した。反応液に氷水
15 を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、得られた結晶をエーテルで洗浄すると 0.1 g (収率: 60%) の 3-アセチル-1-ベンゼンスルホニルインドール-5-カルボン酸を得た。

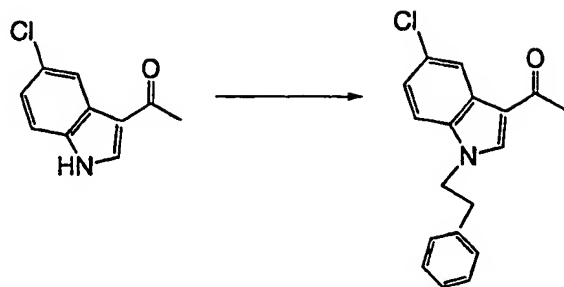
NMR(d₆-DMSO) δ : 2.62 (3H, s), 7.62-8.23 (7H, m), 8.81 (1H, m), 8.93 (1H, s).

(5) 上記化合物 (750 mg, 2.2 mmol) を THF (25 ml) に溶解し、ジフェニルジアゾ
20 メタン (510 mg, 2.64 mmol) を加え 60℃ で 16 時間加熱した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-トルエン (1:4 v/v) で溶出する画分を濃縮し 530 mg (収率: 48%) の標題化合物を油状物として得た。

25 NMR(CDCI₃) δ : 2.60 (3H, s), 7.14-7.66 (14H, m), 7.93-8.01 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz), 8.26 (1H, s), 9.13 (1H, d, J=1.4 Hz).

参考例 3

3-アセチル-5-クロロ-1-フェネチルインドール

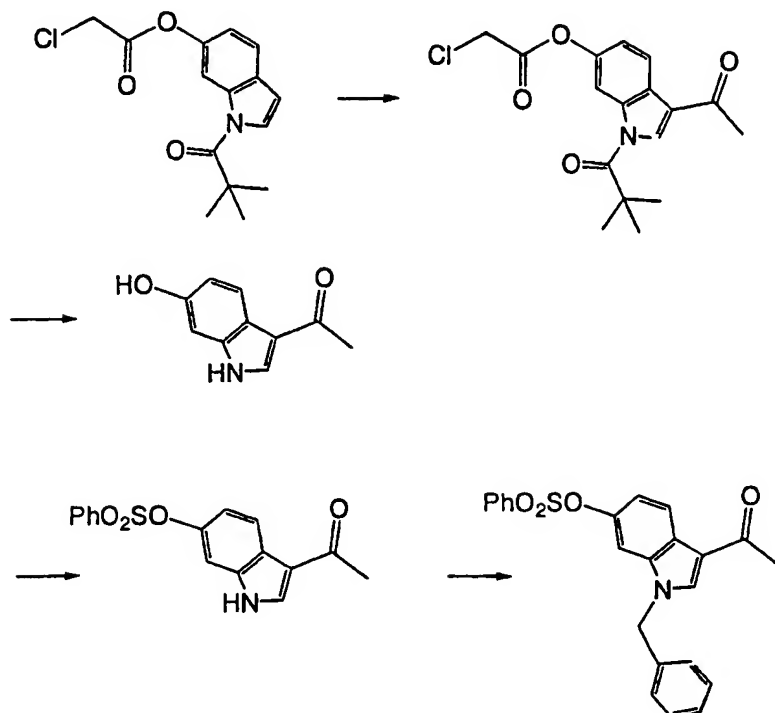


(1) 3-アセチル-5-クロロインドール (0.58 g, 3 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.42 g, 5.4 mmol)、フェネチルアルコール (0.66 g, 5.4 mmol) からなる THF (12 ml) 溶液に、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.09 g, 5.4 mmol) を加え、室温下、3 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製した。酢酸エチル-トルエン (1:1 v/v) で溶出する画分から 0.58 g (収率: 65%) の標題化合物を油状物として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.38 (1H, s), 3.12 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.36 (2H, t, J=7.2 Hz), 6.97-7.01 (2H, m), 7.20-7.30 (5H, m), 7.38 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=1.8 Hz).

参考例 4

3-アセチル-6-ベンゼンスルホニルオキシ-1-ベンジルインドール



- (1) 塩化アルミニウム (9.5 g, 72 mmol) のジクロロエタン (47.5 ml) 懸濁液に無
 5 水酢酸 (3.64 g, 36 mmol) を滴下し、室温下、15 分間攪拌した。次に文献 (SYNTHESIS,
 p1018, 1994) に従い得られる 6-クロロアセトキシ-1-ピバロイルインドール (3.3
 g, 11 mmol) のジクロロエタン (33 ml) 溶液を滴下した。反応液を室温下、1 時間
 攪拌後、氷水に注入した。酢酸エチルで抽出し、2 回水洗し、さらに重曹水で洗
 浄乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 10 ィーに付し、酢酸エチルで溶出する画分から 1.23 g (収率: 36%) の 3-アセチル-6-
 クロロアセトキシ-1-ピバロイルインドールを油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.56 (9H, s), 2.59 (3H, s), 4.33 (2H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.1 Hz), 8.28 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

- (2) 上記化合物 (0.278 g, 1 mmol) の THF (5 ml) 溶液に 1N 水酸化リチウム (2.5 ml)
 15 を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液へ 1N 塩酸 (2.6 ml) を加え、減圧下に濃
 縮した。得られた結晶を酢酸エチルに溶解し、重曹水で洗浄、次いで飽和食塩水
 で洗浄、乾燥した。溶媒を留去すると 0.145 g (収率: 83%) の 3-アセチル-6-ヒドロ

キシインドールを結晶として得た。融点:135-140℃

NMR(d_6 -DMSO) δ : 2.39(3H, s), 6.66(1H, dd, $J=8.6$ Hz, 2.2Hz), 6.79(1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.91(1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.08(1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.6(1H, s).

(3) 上記化合物に、ベンゼンスルホニルクロリドを参考例 2 に準じて反応させることにより 3-アセチル-6-ベンゼンスルホニルオキシインドールを得た。

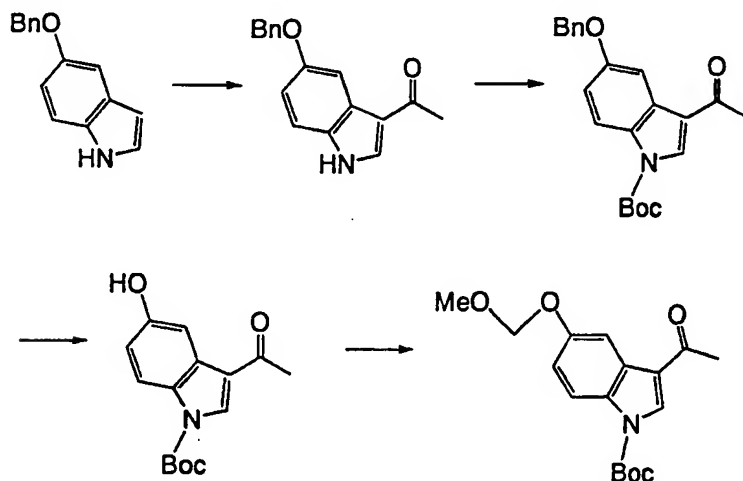
NMR($CDCl_3$) δ : 2.52(3H, s), 6.67(1H, dd, $J=8.6$ Hz, 1.8Hz), 7.30(1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.47-7.83(5H, m), 7.87(1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.21(1H, d, $J=8.6$ Hz), 9.0(1H, brm).

(4) 上記化合物(0.63 g, 2 mmol)のアセトニトリル(8 ml)溶液にベンジルプロミド(0.41 g, 2.4 mmol)と炭酸カリウム(0.55 g, 4 mmol)を加え、30 分間還流下に加熱撹拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-トルエン(1:2 v/v)で溶出する画分から 0.72 g(収率:89%)の標題化合物を油状物として得た。

NMR($CDCl_3$) δ : 2.48(3H, s), 5.27(2H, s), 6.73(1H, dd, $J=8.6$ Hz, 2.0Hz), 7.08-7.78(12H, m), 8.23(1H, d, $J=8.6$ Hz).

参考例 5

3-アセチル-1-1-ブトキシカルボニル-5-メトキシメチルオキシインドール



20

(1) 5-ベンジルオキシインドールから参考例 1 に準じて 3-アセチル-5-ベンジ

ルオキシインドールを得た。

NMR(CDCI₃) δ : 2.53(3H, s), 5.14(2H, s), 7.01(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.26-7.52(6H, m), 7.80(1H, d, J=3.2Hz), 8.01(1H, d, J=2.4Hz), 8.65(1H, brm).

(2) 上記化合物(2.0 g, 7.54 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(0.05 g, 0.4 mmol)のTHF(20 ml)溶液に、室温下、ジ-*t*-ブチルジカーボネート(1.97 g, 9.05 mmol)のTHF(5 ml)溶液を滴下し、30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄すると2.58 g(収率:94%)の3-アセチル-5-ベンジルオキシ-1-*t*-ブトキシカルボニルインドールを得た。融点:114-116℃。

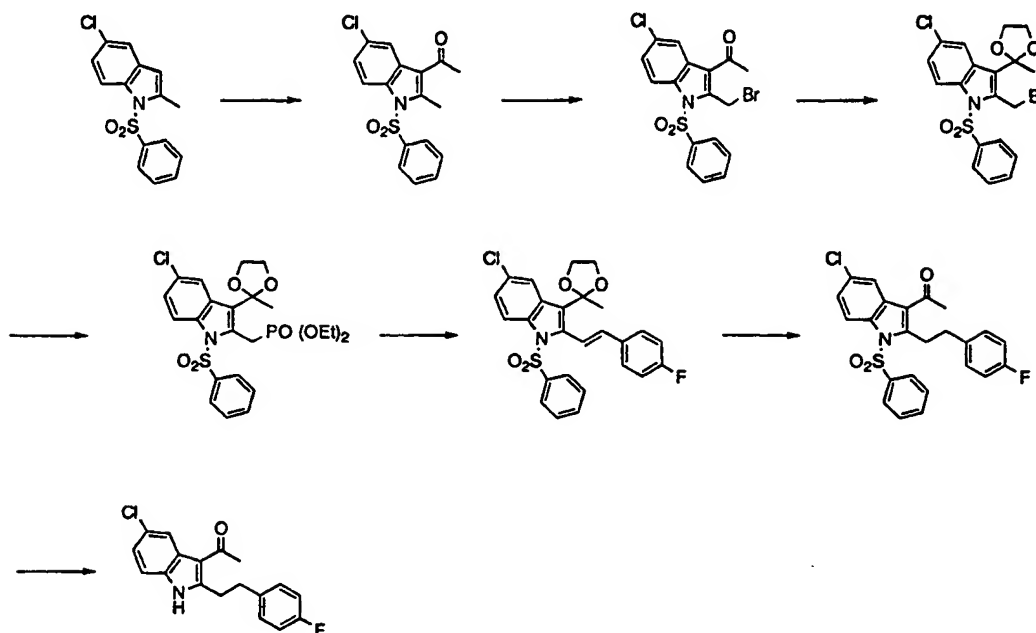
10 NMR(CDCI₃) δ : 1.70(9H, s), 2.55(3H, s), 5.15(2H, s), 7.06(1H, dd, J=9.2Hz, 2.6Hz), 7.30-7.51(5H, m), 7.98(1H, d, J=9.2Hz), 7.99(1H, d, J=2.6Hz), 8.19(1H, s).

(3) 上記化合物(2.58 g, 7.06 mmol)を酢酸エチル(51 ml)に溶解し、酸化パラジウム(0.13 g)を加え、常圧室温下、水素添加した。20分間で196 mlの水素が15 吸収された。触媒を濾別し、酢酸エチルを留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄すると1.7 g(収率:88%)の3-アセチル-1-*t*-ブトキシカルボニル-5-ヒドロキシインドールを得た

(4) 上記化合物(1.8 g, 6.54 mmol)のジクロロメタン(18 ml)溶液に50%NaOH水溶液(2 ml)とテトラ *n*-ヘキシルアンモニウムブロミド(0.28 g, 10%モル)を加え、さらに室温下、1モル濃度のメトキシメチルクロリド-ジクロロメタン溶液(8 ml)を滴下し、攪拌した。原料消失を確認後、反応液に氷水を加え、ジクロロメタン層を水洗、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、得られた結晶を冷却した *n*-ヘキサンで洗浄することにより、1.98 g(収率:95%)の標題化合物を得た。

参考例 6

3-アセチル-5-クロロ-2-(4-フルオロフェネチル)-インドール



- 5 (1) 文献 (J. Org. Chem., 47, 757(1982)) 記載の方法に準じて得られる 1-ベンゼン
 スルホニル-5-クロロ-2-メチルインドールを参考例 2(3)と同様の反応に処し、
 3-アセチル-1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-2-メチルインドールを得た。収
 率:86%。

NMR(CDCl₃) δ : 2.61(3H, s), 2.89(3H, s), 7.32(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz),
 10 7.46-7.65(3H, m), 7.79-7.83(2H, m), 7.91(1H, d, J=2.1Hz), 8.23(1H, d,
 J=9.0Hz).

- (2) 上記化合物(1.40 g, 4 mmol)を四塩化炭素(50 ml)に溶解し、N-ブロモスクシ
 ニミド(0.71 g)、過酸化ベンゾイル(10 mg)を加え、還流下、3.5時間攪拌した。
 反応液を冷却後、析出結晶を濾別し、濾液を濃縮、放置する。得られた結晶を少
 15 量の酢酸エチルで洗浄すると 1.51 g(収率:88%)の 3-アセチル-1-ベンゼンスルホ
 ニル-2-プロモメチル-5-クロロインドールを得た。融点:155℃。

NMR(CDCl₃) δ : 2.73(3H, s), 5.40(2H, s), 7.37(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz),
 7.47-7.66(3H, m), 7.93(1H, d, J=2.1Hz), 7.95-7.99(2H, m), 8.11(1H, d,

J=9.0Hz).

(3) 上記化合物(1.42 g, 3.35 mmol)のベンゼン(50 ml)に溶解し、エチレングリコール(1.04 g)、ピリジニウムパラトルエンスルホナート(0.06 g)を加え、18時間、共沸脱水した。反応液を冷却後、重曹水に注入した。酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエーテルで洗浄すると1.45 g(収率:92%)の1-ベンゼンスルホニル-2-ブロモメチル-5-クロロ-3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-インドールを得た。融点:145-146℃。

NMR(CDCI₃) δ: 1.73(3H, s), 3.78(2H, brs), 4.06(2H, brs), 5.35(2H, brs), 7.27-7.60(4H, m), 7.85-7.89(2H, m), 7.94(1H, d, J=2.1Hz), 8.02(1H, d, J=9.0Hz).

(4) 上記化合物(0.85 g, 1.8 mmol)とトリエチルホスファイト(0.36 g, 2.2 mmol)の混合物を145-150℃で1.5時間、加熱攪拌した。冷却後、反応液にエーテル-n-ヘキサン(1:1, v/v)を加え、析出する結晶(0.91 g, 収率:96%)として[1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-インドール-2-イルメチル]-ホスホン酸 ジエチルエステルを得た。融点:126-127℃。

NMR(CDCI₃) δ: 1.31(6H, t, J=7.2Hz), 1.79(3H, s), 3.93-4.25(10H, m), 7.20-7.58(6H, m), 7.76(1H, d, J=2.1Hz), 7.98(1H, d, J=9.0Hz).

(5) 上記化合物(1.43 g, 2.71 mmol)と4-フルオロベンズアルデヒド(0.40 g, 3.25 mmol)をTHF(27 ml)に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(60%, ミネラルオイル)を0.22 g(5.5 mmol)を加えた。室温下18時間攪拌後、DMF(2 ml)と4-フルオロベンズアルデヒド(0.11 g)を加え、3時間攪拌した。反応液へ塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル-n-ヘキサン(1:4, v/v)で結晶化させると、1.02 g(収率:76%)の1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)-ピニル]-3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-インドールを得た。融点:149-151℃。

NMR(CDCI₃) δ: 1.63(3H, s), 3.45-3.50(2H, m), 3.91-3.96(2H, m), 6.87(1H, d, J=16.5Hz), 7.10(2H, t, J=9.0Hz), 7.26-7.36(4H, m), 7.46-7.55(5H, m), 7.82(1H,

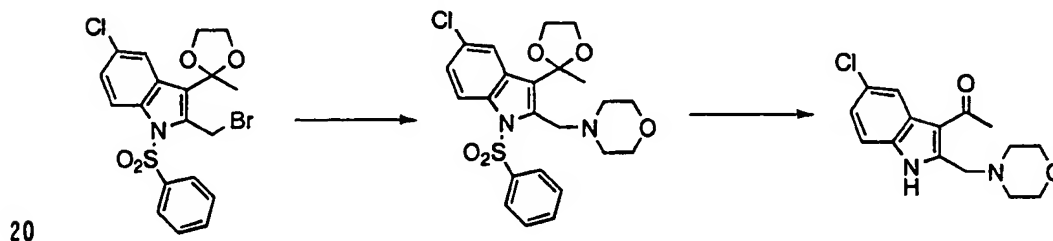
d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

- (6) 上記化合物 (0.82 g, 1.64 mmol) を酢酸エチル (10 ml) とエタノール (20 ml) に溶解し、10% Pd-C (82 mg) を加え、常圧室温下、18 時間水素添加した。溶媒を濾別、濃縮し、エタノールから結晶化すると 0.41 g (収率: 51%) の 1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェネチルニル)]-3-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)-インドールを得た。融点: 175-177°C。次いでこの化合物 (0.244 g) をジオキサラン (6 ml) に溶解し、1N 塩酸 (2 ml) を加え、80-85°C で、30 分間加熱した。減圧化に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで抽出、乾燥すると 3-アセチル-1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェネチルニル)]-インドールを定量的に得た。

- (7) 上記化合物 (0.24 g) のジオキサラン (5 ml) 溶液に 1N 水酸化リチウム (1.2 ml) を加え、1 時間加熱、還流した。反応液を酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、残渣をエーテルで洗浄すると、0.135 g (収率: 88%) の標題化合物を得た。融点: 170-172°C。
- 15 NMR (CDCl_3) δ : 2.68 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.39 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.95 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.09-7.22 (4H, m), 7.93 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.25 (1H, brs).

参考例 7

3-アセチル-5-クロロ-2-(モルホリン-4-イル)メチル-インドール



- (1) 参考例 6(3) で得られた 1-ベンゼンスルホニル-2-ブロモメチル-5-クロロ-3-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)-インドール (0.236 g, 0.5 mmol) を THF (4 ml) に溶解し、モルホリン (0.11 g, 1.25 mmol) を加え、室温下、2 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をエーテルに溶解し、水洗、乾燥した。エーテルを留去し得られる結晶を濾取、少量のエーテルで洗浄すると 0.214 g (収率: 90%) の
- 25

1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-(モルホリン-4-イル)メチル-インドールを得た。融点:195-198℃。

NMR(CDCl₃) δ: 1.74(3H, s), 2.35-2.40(4H, m), 3.17-3.25(4H, m), 3.70-3.78(2H, m), 4.01-4.07(2H, m), 4.11(2H, s), 7.24-7.60(4H, m), 7.85-7.90(2H, m),

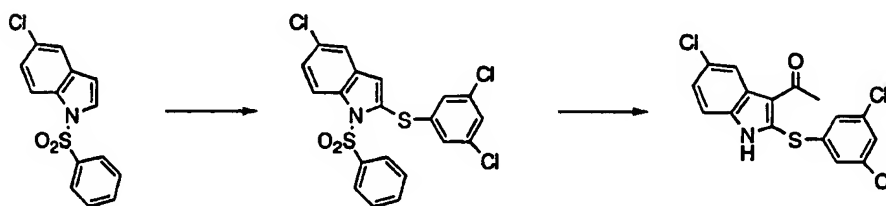
5 7.96(1H, d, J=2.1Hz), 8.06(1H, d, J=9.0Hz).

(2) エタントール(0.186 g, 3 mmol)のDMF(2 ml)溶液に水素化ナトリウム(0.12 g, 3 mmol, 60%, ミネラルオイル)を加えた。この溶液に上記化合物(0.475 g, 1 mmol)を加え、80℃で30分間加熱した。減圧下にDMFを留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、ジイソプロピルエーテル処理すると0.296 gの結晶を得た。本化合物をジオキサン(8 ml)に溶解し、1N 塩酸(3 ml)を加え、室温で30分間攪拌することにより標題化合物として0.23 g(収率:81%)を得た。融点:120-121℃。

NMR(CDCl₃) δ: 2.60-2.64(4H, m), 2.65(3H, s), 3.77-3.82(4H, m), 4.12(2H, s), 7.21(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.34(1H, d, J=8.7Hz), 7.93(1H, d, J=2.1Hz), 9.50(1H, brs).

参考例 8

3-アセチル-5-クロロ-2-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-インドール



20 (1) 参考例 6(1)に記した文献に準じ、1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドールに3,5-ジクロロフェニルジスルフィドを反応させることにより、1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-2-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-インドールを得た。収率:71%。融点:121-122℃。

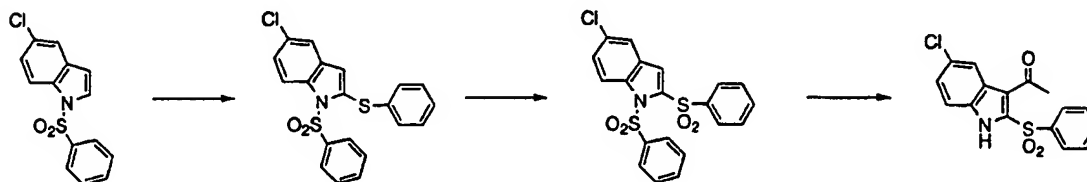
NMR(CDCl₃) δ: 6.68(1H, s), 6.97(2H, d, J=1.2Hz), 7.19(1H, t, J=1.2Hz), 7.35-7.57(4H, m), 7.85-7.88(2H, m), 8.26(2H, d, J=9.0Hz).

(2) 上記化合物を参考例 2(3)と同様の反応に処し、次いで水酸化リチウムで脱保護することにより標題化合物を得た。収率:27%。 融点:180-185℃。

NMR(CDCl₃) δ: 2.69(3H, s), 7.20-7.22(2H, m), 7.41(1H, d, J=1.8Hz), 7.45(1H, t, J=1.8Hz), 8.01(1H, brs), 8.10(1H, brs).

5 参考例 9

3-アセチル-5-クロロ-2-ベンゼンスルホニル-インドール



(1) 参考例 8(1)に記した方法に準じて、1-ベンゼンスルホニル-5-クロロ-2-フェ
10 ニルチオ-インドールを得た。収率:92%。

NMR(CDCl₃) δ: 6.14(1H, s), 7.22-7.60(10H, m), 7.93-7.98(2H, m), 8.15(1H, d, J=8.8Hz).

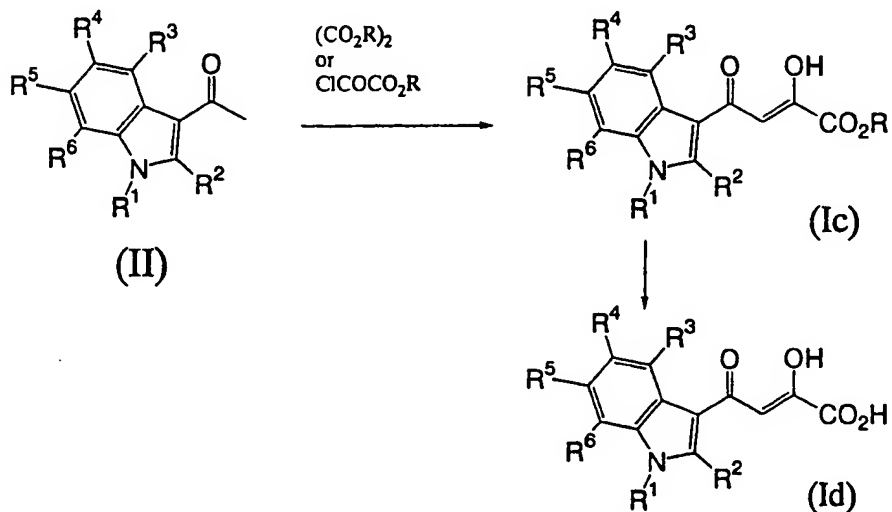
(2) 上記化合物(3.65 g, 9.12 mmol)をジクロロメタン(50 ml)に溶解し、メタクロ
ロ過安息香酸(5.19 g, 27.4 mmol)を氷冷下、加え、室温で18時間攪拌した。
15 反応液に酢酸エチルを加え、重曹水で洗浄、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、得
られる結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄すると 1-ベンゼンスルホニル-5-ク
ロロ-2-フェニルスルホニル-インドールを得た。次いで水酸化リチウムで脱保護
することにより 5-クロロ-2-フェニルスルホニル-インドールを得た。収率:86%。
融点:137-138℃。

20 NMR(CDCl₃) δ: 7.12(1H, d, J=3.3Hz), 7.26-7.65(6H, m), 7.98-8.03(2H, m),
9.23(1H, brs).

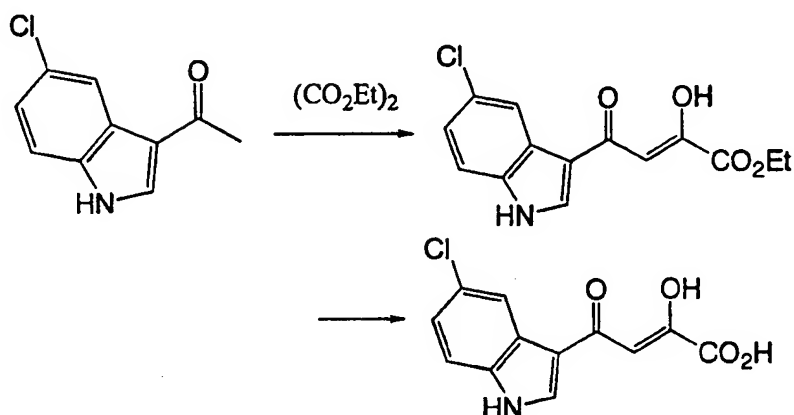
(3) 上記化合物(0.87 g, 3 mmol)のジクロロメタン(7 ml)溶液を塩化アルミニウ
ム(2.0 g, 15 mmol)とアセチルクロリド(1.18 g, 15 mmol)の二硫化炭素(21 ml)
の懸濁液に室温下に滴下、1.5時間攪拌した。参考例 2(3)と同様の後処理をして
25 標題化合物を得た。収率:85%。

NMR(CDCl₃) δ : 2.64(3H, s), 7.40(1H, dd, J=8.7Hz, 1.8Hz), 7.48-7.67(4H, m), 7.99(1H, d, J=1.8Hz), 8.06-8.10(2H, m), 10.1(1H, brs).

実施例 1 ~ 22 の化合物は、以下の反応ルートにより合成した。



実施例 1



(1) 4-(5-クロロインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 エチルエステル

- 10 ナトリウム(2.99 g, 126 mmol)をEtOH(100 ml)に加え、加熱溶解した。減圧下にEtOHを留去し、残渣にTHF(200 ml)を加え、再度留去した。次にTHF(124 ml)、シュウ酸ジエチル(18.1 g, 124 mmol)を加え懸濁液とした。この懸濁液に室温下、3-アセチル-5-クロロインドール(12 g, 62 mmol)を加え、3時間攪拌した。さらに50℃で16時間、加熱攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をエーテ

ルで洗浄し、1N 塩酸(120 ml)に加えた。析出結晶を濾取し、水洗、酢酸エチルで洗浄した。次にジオキサンから再結晶し、80℃で減圧下乾燥して、14.7 g(収率:81 %)の標題化合物を得た。

融点:219-225℃(分解)。

- 5 NMR(d_6 -DMSO) δ : 1.32(3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.31(2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.03(1H, s), 7.30(1H, dd, $J=8.4$ Hz, 2.1 Hz), 7.54(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.21(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.83(1H, s), 12.6(1H, s).

元素分析: $C_{14}H_{12}ClNO_4$ として

計算値(%):C, 57.25; H, 4.12; N, 4.77; Cl, 12.07.

- 10 実測値(%):C, 57.14; H, 4.20; N, 4.97; Cl, 12.01.

(2) 4-(5-クロロインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸

上記(1)で得たエステル(300 mg, 1.02 mmol)をジオキサン(30 ml)に懸濁し、1N 塩酸(3 ml)を加え、4時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に水を加え析出結晶を濾取後、水、ジオキサンで洗浄し、乾燥することにより、230 mg(収

- 15 率:80 %)の標題化合物を黄色結晶として得た。

融点:220-225℃(分解)。

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.00(1H, s), 7.29(1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.4 Hz), 7.53(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.21(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.77(1H, d, $J=3.6$ Hz), 12.5(1H, brm), 13.6(1H, brs).

- 20 元素分析: $C_{14}H_{12}ClNO_4$ として

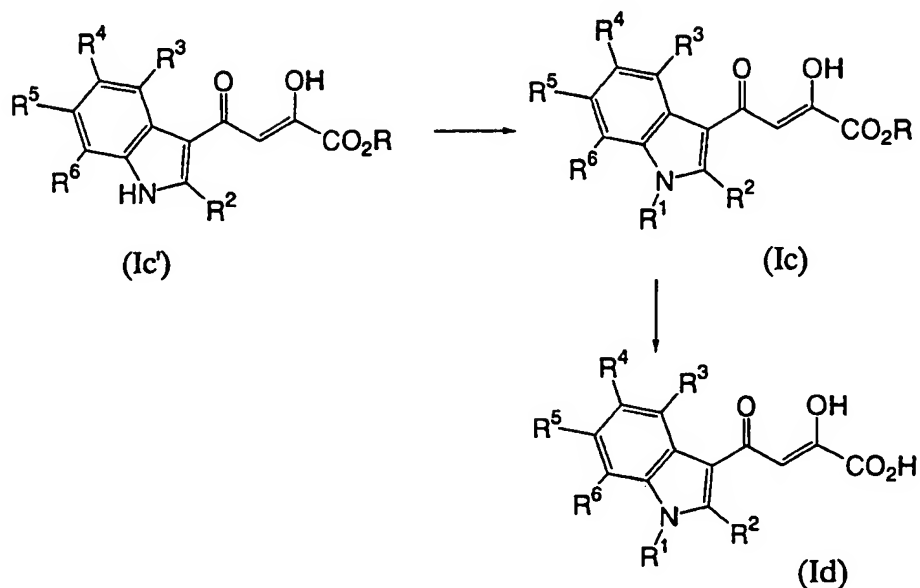
計算値(%):C, 57.25; H, 4.12; N, 4.77; Cl, 12.07.

実測値(%):C, 57.14; H, 4.20; N, 4.97; Cl, 12.01.

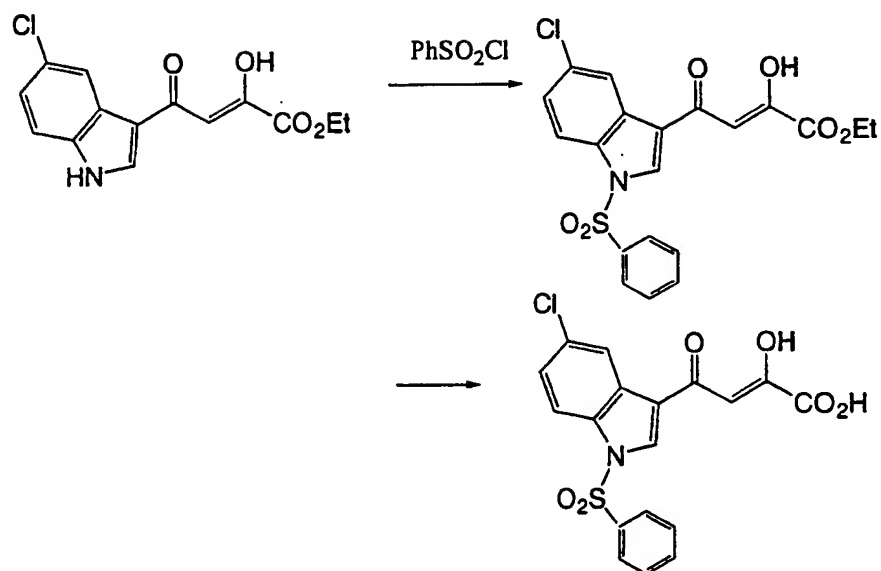
実施例 2 ~ 22

- 25 実施例 1 の(1)と同様にして、その他のエステル体(Ic)を合成した。さらにそれらの対応カルボン酸(Id)を、上記(2)と同様にして合成した。各化合物の構造および物性を表 1 に示す。

実施例 23～59 の化合物は、以下の反応ルートにより合成した。



実施例 23



5

(1) 4-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 エチルエステル

水素化ナトリウム(0.88 g, 22 mmol, 60 %ミネラルオイル)を THF(50 ml)に懸濁し、氷冷下、実施例 1 (1) で得た 4-(5-クロロインドール-3-イル)-2-ヒド

10 ロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 エチルエステル(2.94 g, 10 mmol)を加えた。次い

で室温で15分間攪拌後、ベンゼンスルホニルクロリド(2.12 g, 12 mmol)のTHF(20 ml)溶液を滴下した。室温で2時間攪拌後、DMF(8 ml)を加え、さらに30分間攪拌した。次に反応液を1N塩酸を含む氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。酢酸エチルを留去し、得られた残留物をエーテルから結晶化させて粗結晶を得た。それをさらにエーテルで洗浄して、3.75 g(収率:87%)の標題化合物を得た。本品を酢酸エチルから再結晶し、融点156-157℃の結晶を得た。

NMR(d_6 -DMSO) δ : 1.45(3H, t, $J=7.4$ Hz), 4.44(2H, q, $J=7.4$ Hz), 6.89(1H, s), 7.38(1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.4Hz), 7.50-7.70(3H, m), 7.88-7.99(3H, m), 8.35(1H, s), 8.36(1H, d, $J=2.4$ Hz), 14.7(1H, brs).

元素分析: $C_{20}H_{16}ClNO_6S \cdot 0.2H_2O$ として

計算値(%):C, 54.91; H, 3.78; N, 3.20; Cl, 8.10, S, 7.33.

実測値(%):C, 54.83; H, 3.78; N, 3.16; Cl, 8.13, S, 7.42.

(2) 4-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸

上記(1)で得たエステル(0.8 g, 1.97 mmol)をジオキサン(40 ml)に懸濁し、1N塩酸(8 ml)を加え、4時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。酢酸エチルを留去し、得られた結晶を酢酸エチルから再結晶して、0.6 g(収率:80%)の標題化合物を得た。

融点:210-218℃(分解)。

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.29(1H, s), 7.51(1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.4Hz), 7.65-7.82(3H, m), 8.03(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.20-8.25(3H, m), 9.33(1H, s), 12.0-14.0(1H, brs).

元素分析: $C_{18}H_{12}ClNO_6S$ として

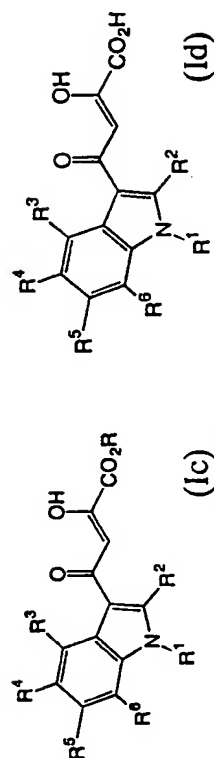
計算値(%):C, 53.28; H, 2.98; N, 3.45; Cl, 8.74, S, 7.90.

実測値(%):C, 53.33; H, 3.06; N, 3.40; Cl, 8.56, S, 7.85.

実施例 24～59

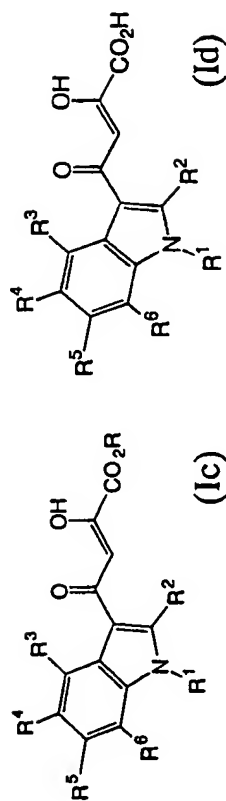
実施例 23 の (1) と同様にして、その他のエステル体 (I c) を合成した。
さらにそれらの対応カルボン酸 (I d) を、上記 (2) と同様にして合成した。
各化合物の置換基および物性を表 2～3 に示す。また前記化合物の NMR 値を表
5 4 に、元素分析結果を表 5 に示す。

(表 1)



実施例 番号	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R	再結晶溶媒 / 融点 (°C)	(Ic)	(Id)
2	H	H	H	H	H	H	Et	>300	MeOH-Hex	EtOAc 202-209
3	H	H	Cl	H	H	H	Me	粉末	EtOAc	185-187
4	H	H	H	F	H	H	Me	202-204	MEK	202-204
5	H	H	H	Br	H	H	Et	238-246	EtOH	236-237
6	H	H	H	H	Cl	H	Me	185-190	EtOAc	240-245
7	H	H	H	H	H	Cl	Me	190-191	EtOAc	203-205
8	H	H	H	OMe	H	H	Me	202-206	EtOAc	209-211
9	H	H	H	OBn	H	H	Et	粉末	EtOAc	211-212
10	-(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Cl	H	H	Me	214-217	EtOAc	95-100
11	Ph(4-F)	H	H	H	H	H	Me	204-206	EtOAc	194-195
12	4-C(CH ₃) ₂ Ph	H	H	Cl	H	H	Me	208-215	EtOH-H ₂ O	230-232
13	Bn	H	H	NO ₂	H	H	Me	210-211	MEK	201-210
14	Bn	H	H	H	-O(CH ₂) ₄ Ph	H	Me	125-128	EtOAc-Et ₂ O	193-196
15	Bn	H	H	H	-OSO ₂ Ph	H	Me	186-187	EtOAc	201-203
16	H	Ph(2-Cl)	H	H	H	H	Me	198-202	EtOAc-Hex	180-182
17	H	Ph(3-Cl)	H	H	H	H	Me	202-204	EtOAc-Hex	109-110
18	H	Ph(4-F)	H	H	H	H	Me	202-204	EtOAc-Hex	195-197
19	H	Ph(4-Cl)	H	H	H	H	Me	220-222	EtOAc-Hex	187-190
20	H	Ph(4-OMe)	H	H	H	H	Me	203-205	EtOAc-Hex	172-174
21	H	Ph(3-NMe ₂)	H	H	H	H	Me	162-165	EtOAc-Hex	150-155
22	Me	Ph(3-Cl)	H	H	H	H	Me	151-152	EtOAc-Hex	167-168

(表2)



実施例 番号	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R	(1c) 再結晶溶媒 / 融点 (°C)	(1d) 再結晶溶媒 / 融点 (°C)
24	-SO ₂ Ph	H	H	F	H	H	Me	粉末 212-213	EtOAc 186-196
25	-SO ₂ Ph	H	H	Br	H	H	Me	EtOAc 212-213	EtOAc 212-217
26	-SO ₂ Ph	H	H	H	Cl	H	Me	Et ₂ O 176-178	EtOAc 222-226
27	-SO ₂ Ph	H	H	OBn	H	H	Et	油状物 169-170	EtOAc 210-214
28	-SO ₂ Ph(4-F)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc 134-135	EtOH-EtOAc 229-230
29	-SO ₂ Ph(2-F)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O 179-181	EtOAc 231-232
30	-SO ₂ Ph(2, 4-F)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O 169-170	EtOH-EtOAc 228-229
31	-SO ₂ Ph(4-Cl)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc 179-180	EtOH-EtOAc 214
32	-SO ₂ Ph(2, 5-Cl)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O 185-186	EtOH 243-244
33	-SO ₂ Ph(2-Br)	H	H	Cl	H	H	Et	粉末 125-126	EtOH-EtOAc 222-223
34	-SO ₂ Ph(3-NO ₂)	H	H	Cl	H	H	Et	185-186	EtOH-EtOAc 257-258
35 (1c)	-SO ₂ Ph(4-NHAc)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOH 125-126	EtOH-EtOAc >300
(1d)	-SO ₂ Ph(4-NH ₂)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOH-EtOAc 120-121	EtOH-EtOAc 169-170
36	-SO ₂ Ph(4-Bn)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOH-EtOAc 157-158	EtOH-EtOAc 194-195
37	-SO ₂ Ph(4-OMe)	H	H	Cl	H	H	Et	Et ₂ O 167-168	EtOAc-Et ₂ O 184-185
38	-SO ₂ Ph(2-CO ₂ Me)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O 105-106	Et ₂ O 264-267
39	-SO ₂ Ph(2, 4, 6-Me)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O 105-106	Et ₂ O 264-267

(表 3)

実施例 番号	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R	再結晶溶媒 / 融点 (°C)	
								(Ic)	(Id)
40	-SO ₂ iPr	H	H	Cl	H	H	Et	油状物	EtOAc-Et ₂ O 183-184
41	-SO ₂ NMe ₂	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc 162-163	EtOAc-Et ₂ O 209-210
42	N-エチルピリロリデン	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc 202-205	EtOAc 205-208
43	Me	H	H	H	H	H	Et	粉末 180-185	EtOH 176-178
44	Me	H	Cl	H	H	H	Me	粉末 178-183	EtOAc 168-173
45	Me	H	H	Cl	H	H	Me	粉末 155-157	EtOH 183-185
46	Bu	H	H	Br	H	H	Me	EtOAc 176-177	EtOAc 185-195
47	-CH ₂ Ph	H	H	Cl	H	H	Et	油状物 183-184	EtOAc 203-209
48	-CH ₂ Ph (4-N ₃)	H	H	Br	H	H	Me	EtOAc 145-150	EtOAc 190-195
49	2-ナフチル	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc 143-145	EtOAc 190-195
50	-CH ₂ Ph (4-Ph)	H	H	Cl	H	H	Me	EtOH-EtOAc 177-179	EtOAc-Et ₂ O 194-195
51	-CH ₂ Ph (2-Ph)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O 179-180	Et ₂ O 196-197
52	シロリデニル	H	H	Cl	H	H	Et	粉末 166-167	EtOAc 199-200
53	-CH ₂ Ph (3-CO ₂ Me)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O 193-195	EtOAc-Et ₂ O 178-179
54	-CH ₂ Ph (4-CO ₂ Me)	H	H	Cl	H	H	Et	Et ₂ O 169-170	EtOAc 203-205
55	2-メチルピロリデン-5-チニル	H	H	Cl	H	H	Me	EtOAc-Hex 125-127	EtOAc-Hex 185-188
56	-CONHPh	H	H	Cl	H	H	Me	油状物	EtOAc-Hex 180-185
57	-CH ₂ Ph	Ph (2-Cl)	H	H	H	H	Me		EtOAc-Hex 175-180
58	-SO ₂ Ph	Ph (4-F)	H	H	H	H	Me		
59	-CH ₂ Ph	-CH ₂ Ph	H	H	H	H	Me		

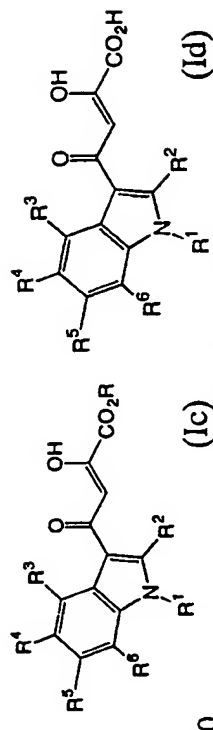


表4-1

実施例	エステル体 (I c)		カルボン酸 (I d)	
			(d ₆ -DMSO) δ : 7.03 (1H s), 7.10-7.70 (3H m), 8.10-8.50 (2H m), 8.70 (1H d, J=3.0 Hz).	(d ₆ -DMSO) δ : 7.00 (1H s), 7.25-7.28 (2H m), 7.42-7.52 (1H m), 8.62 (1H d, J=3.0 Hz).
2				
3	(CDCl ₃) δ : 3.93 (3H s), 7.00 (1H s), 7.19-7.39 (3H m), 7.95 (1H d, J=2.4 Hz), 9.92 (1H brs).			
4	(d ₆ -DMSO) δ : 3.95 (3H s), 7.03 (1H s), 7.14 (1H dd, J=8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.53 (1H dd, J=9.0 Hz, 4.4 Hz), 7.89 (1H dd, J=10 Hz, 2.6 Hz), 8.81 (1H s), 12.4 (1H brs).			
5	(d ₆ -DMSO) δ : 1.30 (3H t, J=5.9 Hz), 4.28 (2H q, J=5.9 Hz), 6.90 (1H s), 7.25-7.60 (2H m), 8.30-8.40 (1H m), 8.70-8.80 (1H m).			
6	(d ₆ -DMSO) δ : 3.85 (3H s), 7.05 (1H s), 7.29 (1H dd, J=8.7 Hz, 1.8 Hz), 7.56 (1H d, J=1.8 Hz), 8.21 (1H d, J=8.7 Hz), 8.81 (1H s), 12.6 (1H brs).			
7	(CDCl ₃) δ : 3.95 (3H s), 6.90 (1H s), 7.25-7.35 (2H m), 8.04 (1H d, J=3.0 Hz), 8.29 (1H dd, J=7.4 Hz, 1.6 Hz), 8.95 (1H brs).			
8	(d ₆ -DMSO) δ : 3.80 (3H s), 3.85 (3H s), 6.90 (1H dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.02 (1H s), 7.40 (1H d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H d, J=2.4 Hz), 8.68 (1H d, J=3.2 Hz), 12.4 (1H brs).			
9	(d ₆ -DMSO) δ : 1.32 (3H t, J=7.4 Hz), 4.31 (2H q, J=7.4 Hz), 5.14 (2H s), 6.98 (1H dd, J=9.0 Hz, 2.4 Hz), 7.00 (1H s), 7.30-7.54 (6H m), 7.83 (1H d, J=2.4 Hz), 8.68 (1H s), 12.3 (1H brs).			
10	(d ₆ -DMSO) δ : 3.16 (2H t, J=7.8 Hz), 3.86 (3H s), 4.53 (2H t, J=7.8 Hz), 6.93 (1H s), 7.17-7.34 (6H m), 7.71 (1H d, J=8.6 Hz), 8.19 (1H d, J=2.2 Hz), 8.81 (1H s).			
11	(d ₆ -DMSO) δ : 3.85 (3H s), 7.20 (1H s), 7.35-7.55 (5H m), 7.76-7.83 (2H m), 8.33-8.38 (1H m), 9.09 (1H s).			
12	(CDCl ₃) δ : 3.69 (3H s), 5.56 (2H s), 6.33 (1H s), 7.12-7.20 (3H m), 7.45 (1H d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H d, J=2.2 Hz), 8.37 (1H s), 8.48-8.52 (2H m).			

表4-2

13	(d ₆ -DMSO) δ : 3.86(3H s), 5.62(2H s), 7.06(1H s), 7.25-8.20(7H m), 9.10(1H d, J=2.2Hz), 9.25(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 5.62(2H s), 7.06(1H s), 7.25-8.20(5H m), 7.89(1H d, J=9.0Hz), 8.17(1H dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 9.11(1H d, J=2.4Hz), 9.25(1H s), 14.0(1H brs).
14	(CDCl ₃) δ : 3.09(2H t, J=6.9Hz), 3.92(3H s), 4.18(2H t, J=6.9Hz), 5.29(2H s), 6.76(1H d, J=1.8Hz), 6.79(1H s), 6.98(1H dd, J=8.7Hz, 1.8Hz), 7.14-7.37(10H m), 7.79(1H s), 8.26(1H d, J=8.7Hz).	(d ₆ -DMSO) δ : 3.04(2H t, J=6.6Hz), 4.20(2H t, J=6.6Hz), 5.50(2H s), 6.90(1H dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 6.95(1H s), 7.19(1H d, J=2.1Hz), 7.21-7.36(10H m), 8.08(1H d, J=9.0Hz), 8.83(1H s).
15	(CDCl ₃) δ : 3.92(3H s), 5.29(2H s), 6.78(1H s), 6.78(1H dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.10-7.80(11H m), 7.90(1H s), 8.24(1H d, J=9.0Hz).	(d ₆ -DMSO) δ : 5.43(2H s), 6.95(1H dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 6.98(1H s), 7.22-7.80(11H m), 8.16(1H d, J=9.0Hz), 9.04(1H s), 13.8(1H brs).
16	(d ₆ -DMSO) δ : 3.66(3H s), 6.02(1H s), 7.26-7.40(2H m), 7.48-7.80(5H m), 8.23-8.38(1H m), 12.7(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 6.05(1H s), 7.22-7.40(2H m), 7.42-7.78(5H m), 8.22-8.34(1H m), 12.6(1H s), 13.4(1H brs).
17	(d ₆ -DMSO) δ : 3.70(3H s), 6.28(1H s), 7.24-7.38(2H m), 7.46-7.74(4H m), 7.81(1H s), 8.20-8.32(1H m), 12.7(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 5.95(1H s), 7.32-7.46(2H m), 7.52-7.58(1H m), 7.62-7.80(5H m), 8.30-8.38(1H m), 13.4(1H brs).
18	(d ₆ -DMSO) δ : 3.69(3H s), 6.21(1H s), 7.24-7.38(2H m), 7.39-7.58(3H m), 7.70-7.80(2H m), 8.21-8.28(1H m), 12.6(1H brs).	(d ₆ -DMSO) δ : 6.23(1H s), 7.20-7.38(2H m), 7.38-7.58(3H m), 7.70-7.80(2H m), 8.18-8.30(1H m), 12.5(1H s), 13.4(1H brs).
19	(d ₆ -DMSO) δ : 3.70(3H s), 6.24(1H s), 7.20-7.40(2H m), 7.42-7.60(1H m), 7.62-7.80(5H m), 8.20-8.30(1H m).	(CDCl ₃) δ : 6.64(1H s), 7.33-7.60(7H m), 8.24-8.30(1H m), 8.75(1H brs).
20	(d ₆ -DMSO) δ : 3.68(3H s), 3.88(3H s), 6.31(1H s), 7.16(2H d, J=8.7Hz), 7.22-7.34(2H m), 7.45(1H dd, J=6.5Hz, 2.1Hz), 7.61(2H d, J=8.7Hz), 8.23(1H dd, J=6.5Hz, 2.1Hz), 12.5(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 3.85(3H s), 6.32(1H s), 7.14(2H d, J=7.8Hz), 7.20-7.32(2H m), 7.42-7.50(1H m), 7.61(2H d, J=7.8Hz), 8.22(1H dd, J=7.8Hz, 1.2Hz), 12.4(1H s), 13.4(1H brs).
21	(CDCl ₃) δ : 3.02(6H s), 3.78(3H s), 6.54(1H s), 6.90-7.06(3H brm), 7.30-7.48(4H m), 8.32-8.44(1H m), 8.76(1H brs).	(d ₆ -DMSO) δ (HCl free) : 3.20(5H s), 6.60(1H s), 7.13(1H d, J=7.8Hz), 7.29(1H t, J=8.1Hz), 7.45(1H t, J=8.1Hz), 7.57(1H s), 7.65(2H t, J=8.1Hz), 8.60(1H d, J=7.8Hz), 12.5(1H s), 13.8(1H brs).
22	(d ₆ -DMSO) δ : 3.60(3H s), 3.66(3H s), 5.90(1H s), 7.30-7.48(3H m), 7.56(1H dt, J=1.1Hz, 1.6Hz), 7.62-7.82(3H m), 8.30-8.40(1H m).	(d ₆ -DMSO) δ : 3.60(3H s), 5.94(1H s), 7.36(1H dt, J=7.2Hz, 1.5Hz), 7.41(1H dt, J=7.2Hz, 1.5Hz), 7.56(1H dt, J=2.7Hz, 1.5Hz), 7.60-7.75(4H m), 8.33(1H dd, J=7.2Hz, 1.5Hz), 13.4(1H brs).
24	(CDCl ₃) δ : 3.75(3H s), 6.75(1H s), 7.38-8.00(8H m), 8.26(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 7.30(1H s), 7.33-8.25(8H m), 9.34(1H s), 13.8(1H brd).
25	(CDCl ₃) δ : 3.98(3H s), 6.89(1H s), 7.50-7.68(4H m), 7.85(1H d, J=9.0Hz), 7.94-7.98(2H m), 8.32(1H s), 8.51(1H t, J=1.8Hz).	(d ₆ -DMSO) δ : 7.29(1H s), 7.60-7.83(4H m), 7.98(1H d, J=9.0Hz), 8.19-8.23(2H m), 8.40(1H d, J=2.1Hz), 9.31(1H s), 13.8(1H brs).

表4—3

26	(CDCl ₃) δ : 3.97(3H s), 6.90(1H s), 7.36(1H dd, J=8.7Hz, 1.8Hz), 7.53-7.70(3H m), 7.96-8.00(3H m), 8.25(1H d, J=8.1Hz), 8.31(1H s), 14.7(1H brs).	(d ₆ -DMSO) δ : 7.29(1H s), 7.49(1H dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.66-7.72(4H m), 8.01(1H d, J=2.1Hz), 8.26(2H d, J=8.7Hz), 9.31(1H s), 14.0(1H brs).
27	(d ₆ -DMSO) δ : 1.35(3H t, J=7.4Hz), 4.35(2H q, J=7.4Hz), 5.14(2H s), 7.13-8.20(14H m), 9.23(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 5.14(2H s), 7.15(1H dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.27(1H s), 7.30-7.80(8H m), 7.85(1H d, J=2.4Hz), 7.91(1H d, J=9.0Hz), 8.16-8.22(2H m), 9.20(1H s), 13.8(1H brs).
28	(d ₆ -DMSO) δ : 1.34(3H t, J=9.0Hz), 4.36(2H q, J=9.0Hz), 7.30(1H s), 7.45-7.60(3H m), 8.04(1H d, J=9.0Hz), 8.25(1H d, J=3.0Hz), 8.32(2H dd, J=12.0Hz, 7.2Hz), 9.34(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 7.27(1H s), 7.52(2H d, J=8.7Hz), 7.55(1H d, J=8.7Hz), 8.05(1H d, J=9.0Hz), 8.25(1H d, J=2.1Hz), 8.33(2H q, J=4.5Hz), 9.31(1H s), 14.0(1H brs).
29	(d ₆ -DMSO) δ : 1.34(3H t, J=6.9Hz), 4.34(2H q, J=6.9Hz), 7.35(1H s), 7.40-7.60(3H m), 7.80-7.95(2H m), 8.2-8.35(2H m), 8.26(2H d, J=1.8Hz), 9.36(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 7.32(1H s), 7.44-7.60(3H m), 7.80-7.95(1H m), 7.87(1H J=9.3Hz), 9.32(1H d, J=1.8Hz).
30	(d ₆ -DMSO) δ : 1.34(3H t, J=6.9Hz), 4.34(2H q, J=6.9Hz), 7.34(1H s), 7.72(1H dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.51(1H dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.64(1H dt, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.88(1H d, J=8.4Hz), 8.29(1H d, J=2.1Hz), 8.40(1H m), 9.34(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 7.30(1H s), 7.45(1H d, J=9.0Hz), 7.51(1H dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.64(1H m), 7.89(1H d, J=9.0Hz), 8.29(1H d, J=2.1Hz), 8.40(1H m), 9.31(1H s), 13.6(1H brs).
31	(d ₆ -DMSO) δ : 1.34(3H t, J=6.9Hz), 4.36(2H q, J=6.9Hz), 7.30(1H s), 7.52(1H dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.76(2H d, J=9.0Hz), 8.03(1H d, J=9.0Hz), 8.23(2H d, J=9.0Hz), 8.25(1H d, J=2.1Hz), 9.34(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 7.27(1H s), 7.52(1H dd, J=9.0, 2.1Hz), 7.76(2H d, J=9.0Hz), 8.03(1H d, J=9.0Hz), 8.24(2H d, J=9.0Hz), 8.25(1H d, J=2.1Hz), 9.31(1H s), 14.0(1H s).
32	(d ₆ -DMSO) δ : 1.33(3H t, J=6.9Hz), 4.34(2H q, J=6.9Hz), 7.35(1H s), 7.49(1H dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.75(1H d, J=8.7Hz), 7.85(1H d, J=8.7Hz), 7.92(1H dd, J=8.7Hz, 2.7Hz), 8.30(1H d, J=2.4Hz), 8.52(1H d, J=2.1Hz), 9.40(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 7.30(1H d, J=10 Hz), 7.49(1H dd, J=9.0Hz, 1.6Hz), 7.75(1H d, J=8.4Hz), 7.85(1H d, J=9.0Hz), 7.92(1H dd, J=8.4Hz, 2.7Hz), 8.30(1H d, J=2.1Hz), 8.52(1H d, J=2.7Hz), 9.36(1H d, J=10Hz), 14.0(1H brs).
33	(d ₆ -DMSO) δ : 1.33(3H t, J=6.9Hz), 4.34(2H q, J=6.9Hz), 7.35(1H s), 7.45(1H dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.66(1H d, J=9.0Hz), 7.74(2H br t, J=8.7Hz), 7.91(1H dd, J=7.8Hz, 1.8Hz), 8.31(1H d, J=1.8Hz), 8.41(1H dd, J=7.8Hz, 1.8Hz), 9.38(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 7.31(1H s), 7.44(1H dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.65(1H d, J=9.0Hz), 7.73(2H t, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.90(1H dd, J=7.8Hz, 1.8Hz), 8.31(1H d, J=2.1Hz), 8.42(1H dd, J=7.8Hz, 2.1Hz), 9.33(1H s), 14.0(1H brs).
34	(d ₆ -DMSO) δ : 1.34(3H t, J=7.2Hz), 4.36(2H q, J=7.2Hz), 7.30(1H s), 7.54(1H dd, J=9.0, 2.1Hz), 7.97(1H t, J=8.4Hz), 8.10(1H d, J=8.4Hz), 8.25(1H d, J=2.1Hz), 8.57(1H dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 8.66(1H d, J=8.4Hz), 8.89(1H d, J=2.1Hz), 9.45(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 7.28(1H s), 7.54(1H dd, J=9.0, 2.1Hz), 7.96(1H t, J=7.8Hz), 8.11(1H d, J=9.0Hz), 8.25(1H d, J=2.1Hz), 8.57(1H dd, J=7.8Hz, 2.1Hz), 8.66(1H dd, J=7.8Hz, 2.1Hz), 8.91(1H d, J=2.1Hz), 9.42(1H s), 13.8(1H brs).

表4—4

35	(d ₆ -DMSO) δ : 1.35(3H t, J=6.9Hz), 2.06(3H s), 4.36(2H q, J=6.9Hz), 7.30(1H s), 7.50(1H dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.81(2H d, J=8.7Hz), 8.00(1H d, J=8.7Hz), 8.13(2H d, J=8.7Hz), 8.25(1H d, J=2.1Hz), 9.28(1H s), 10.5(1H s)	(d ₆ -DMSO) δ : 6.61(2H d, J=8.7Hz), 7.26(2H s), 7.49(1H dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.79(2H d, J=8.7Hz), 7.98(1H d, J=8.7Hz), 8.25(1H d, J=2.1Hz), 9.19(1H s), 13.6(1H s).
36	(d ₆ -DMSO) δ : 1.34(3H t, J=6.9Hz), 4.02(2H s), 4.35(2H q, J=6.9Hz), 7.10-7.38(6H m), 7.45-7.55(3H m), 8.01(1H d, J=8.4Hz), 8.13(2H d, J=8.4Hz), 8.24(1H d, J=2.1Hz), 9.32(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 4.01(2H s), 7.10-7.30(6H m), 7.45-7.55(3H m), 8.02(1H d, J=8.4Hz), 8.14(2H d, J=8.4Hz), 8.24(1H d, J=2.1Hz), 9.29(1H s), 13.6(1H s), 14.0(1H s).
37	(d ₆ -DMSO) δ : 1.35(3H t, J=6.9Hz), 3.82(3H s), 4.35(2H q, J=6.9Hz), 7.16(2H d, J=9.0Hz), 7.30(1H s), 7.50(1H dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 8.03(1H d, J=9.0Hz), 8.15(2H d, J=9.0Hz), 8.25(1H d, J=2.4Hz), 9.33(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 3.82(3H s), 7.16(2H d, J=9.0Hz), 7.28(1H s), 7.50(1H dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 8.03(1H d, J=9.3Hz), 8.15(2H d, J=9.3Hz), 8.25(1H d, J=2.4Hz), 9.30(1H s), 13.6(1H s).
38	(d ₆ -DMSO) δ : 1.34(3H t, J=8.7Hz), 3.94(3H s), 4.34(2H q, J=8.7Hz), 7.31(1H s), 7.50(1H dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.76-7.94(4H m), 8.15(1H d, J=8.1Hz), 8.29(1H d, J=2.1Hz), 9.11(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 3.95(3H s), 7.27(1H s), 7.49(1H dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.74-7.94(4H m), 8.17(1H d, J=7.5Hz), 8.31(1H d, J=2.4Hz), 9.13(1H s).
39	(d ₆ -DMSO) δ : 1.33(3H t, J=6.9Hz), 2.29(3H s), 2.47(6H s), 4.34(2H q, J=6.9Hz), 7.20(2H s), 7.25-7.50(3H m), 8.31(1H d, J=1.5Hz), 9.38(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 2.29(3H s), 2.48(6H s), 7.20(2H s), 7.32(1H d, J=9.0Hz), 7.33(1H s), 7.44(1H dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 8.32(1H d, J=2.1Hz), 9.33(1H s), 13.8(1H s).
40	(d ₆ -DMSO) δ : 1.20-1.35(9H m), 4.05(1H sept, J=6.3Hz), 4.34(2H q, J=7.2Hz), 7.29(1H s), 7.55(1H dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.95(1H d, J=8.7Hz), 8.34(1H d, J=2.1Hz), 9.13(1H s).	
41	(d ₆ -DMSO) δ : 1.33(3H t, J=7.2Hz), 2.91(6H s), 4.34(2H q, J=7.2Hz), 7.32(1H s), 7.51(1H dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.98(1H d, J=8.7Hz), 8.33(1H d, J=2.4Hz), 9.17(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 7.29(1H s), 7.51(1H dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.97(1H d, J=9.0Hz), 8.34(1H dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 9.14(1H s), 13.4(1H s).
42	(CDCl ₃) δ : 1.44(3H t, J=7.2Hz), 3.24(4H t, J=5.1Hz), 3.71(4H t, J=5.1Hz), 4.30(2H q, J=7.2Hz), 6.86(1H s), 7.39(1H dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.83(1H d, J=9.0Hz), 8.17(1H s), 8.44(1H d, J=2.1Hz).	(d ₆ -DMSO) δ : 3.25-3.29(4H m), 3.56-3.58(4H m), 7.27(1H s), 7.51(1H dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.95(1H d, J=8.7Hz), 8.35(1H d, J=2.1Hz), 9.12(1H s).
43	(CDCl ₃) δ : 1.42(3H t, J=7.0Hz), 3.90(3H s), 4.39(2H q, J=7.0Hz), 6.85(1H s), 7.35-7.40(3H m), 7.87(1H s), 8.36-8.41(1H m).	(CDCl ₃) δ : 3.92(3H s), 6.94(1H s), 7.38-7.42(3H m), 7.96(1H s), 8.26-8.33(1H m).
44	(CDCl ₃) δ : 3.87(3H s), 3.93(3H s), 6.97(1H s), 7.26-7.35(3H m), 7.82(1H s).	(CDCl ₃) δ : 3.88(3H s), 7.01(1H s), 7.26-7.35(3H m), 7.87(1H s).

表4—5

45	(d ₆ -DMSO) δ : 3.85(3H s), 3.90(3H s), 6.96(1H s), 7.38(1H dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.66(1H d, J=8.6Hz), 8.20(1H d, J=2.0Hz), 8.85(1H s)	(d ₆ -DMSO) δ : 3.90(3H s), 6.93(1H s), 7.38(1H dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 7.66(1H d, J=9.0Hz), 8.21(1H d, J=2.0Hz), 8.82(1H s), 13.6(1H brs).
46	(d ₆ -DMSO) δ : 0.90(3H t, J=7.2Hz), 1.19-1.30(2H m), 1.70-1.84(2H m), 3.86(3H s), 4.25(2H t, J=7.2Hz), 7.01(1H s), 7.47(1H dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 7.69(1H s), 8.38(1H d, J=2.0Hz).	(d ₆ -DMSO) δ : 0.89(3H t, J=7.6Hz), 1.25(2H dt, J=7.8Hz, 7.8Hz), 1.80(2H dd, J=7.6Hz, 7.6Hz), 4.27(2H t, J=7.2Hz), 6.99(1H s), 7.47(1H dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.68(1H d, J=9.0Hz), 8.38(1H d, J=2.1Hz), 8.87(1H s).
47	(CDCl ₃) δ : 1.41(3H t, J=7.2Hz), 4.39(2H q, J=7.2Hz), 5.36(2H s), 6.78(1H s), 7.13-7.40(7H m), 7.89(1H s), 8.42(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 5.54(2H s), 7.01(1H s), 7.25-7.40(6H m), 7.66(1H d, J=8.4Hz), 7.89(1H s), 8.22(1H d, J=2.0Hz), 9.08(1H s), 13.9(1H s).
48	(d ₆ -DMSO) δ : 3.86(3H s), 5.52(2H s), 7.01(1H s), 7.10(2H d, J=7.8Hz), 7.41(2H d, J=7.8Hz), 7.44(1H dd, J=9.0Hz, 1.8Hz), 7.62(1H d, J=9.0Hz), 8.37(1H d, J=1.8Hz), 9.07(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 5.51(2H s), 6.99(1H s), 7.10(2H d, J=8.4Hz), 7.41(2H d, J=8.4Hz), 7.44(1H dd, J=9.0Hz, 1.8Hz), 7.62(1H d, J=9.0Hz), 8.39(1H d, J=1.8Hz), 9.00(1H s).
49	(CDCl ₃) δ : 1.39(3H t, J=7.2Hz), 4.37(2H q, J=7.2Hz), 5.51(2H s), 6.78(1H s), 7.20-7.86(9H m), 7.94(1H s), 8.44(1H d, J=1.8Hz).	(d ₆ -DMSO) δ : 5.71(2H s), 7.03(1H s), 7.27-7.94(9H m), 8.23(1H d, J=2.2Hz), 9.15(1H s).
50	(CDCl ₃) δ : 1.41(3H t, J=7.2Hz), 4.38(2H q, J=7.2Hz), 5.40(2H s), 6.80(1H s), 7.20-7.61(11H m), 7.93(1H s), 8.44(1H d, J=1.5Hz).	(d ₆ -DMSO) δ : 5.58(2H s), 7.02(1H s), 7.30-7.75(11H m), 8.24(1H d, J=2.0Hz), 9.11(1H s).
51	(CDCl ₃) δ : 3.95(3H s), 5.29(2H s), 6.62(1H s), 6.98-7.45(11H m), 8.18(1H s), 8.38(1H d, J=1.6Hz).	(d ₆ -DMSO) δ : 5.52(2H s), 6.79(1H s), 7.03-7.53(11H m), 8.18(1H s), 8.38(1H d, J=1.6Hz).
52	(d ₆ -DMSO) δ : 0.30-0.60(4H m), 1.20-1.40(1H m), 1.32(3H t, J=7.2Hz), 4.16(2H d, J=7.2Hz), 4.32(2H q, J=7.2Hz), 6.99(1H s), 7.36(1H dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.77(1H d, J=8.7Hz), 8.23(1H d, J=2.1Hz), 8.90(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 0.40-0.60(4H m), 1.25-1.45(1H m), 4.15(2H d, J=7.2Hz), 6.99(1H s), 7.35(1H dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.76(1H d, J=8.7Hz), 8.23(1H d, J=2.1Hz), 8.89(1H s).
53	(d ₆ -DMSO) δ : 1.32(3H t, J=7.2Hz), 3.83(3H s), 4.32(2H q, J=7.2Hz), 5.65(2H s), 7.00(1H s), 7.34(1H dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.51(1H t, J=7.5Hz), 7.59(1H d, J=7.5Hz), 7.66(1H d, J=8.7Hz), 7.89(1H d, J=7.5Hz), 7.97(1H s), 8.23(1H d, J=2.1Hz), 9.11(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 3.83(3H s), 5.63(2H s), 7.00(1H s), 7.33(1H dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.51(1H t, J=7.5Hz), 7.59(1H br t, J=7.2Hz), 7.67(1H d, J=8.7Hz), 7.84-8.00(2H m), 8.23(1H d, J=2.1Hz), 9.10(1H s), 13.0(1H brs).
54	(d ₆ -DMSO) δ : 1.32(3H t, J=7.2Hz), 3.83(3H s), 4.32(2H q, J=7.2Hz), 5.66(2H s), 7.00(1H s), 7.32(1H dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.43(2H d, J=8.1Hz), 7.60(1H d, J=9.0Hz), 7.93(2H d, J=8.1Hz), 8.23(1H d, J=2.1Hz), 9.08(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 3.83(3H s), 5.64(2H s), 6.99(1H s), 7.32(1H dd, J=9.0Hz, 1.8Hz), 7.44(2H d, J=8.1Hz), 7.62(1H d, J=9.0Hz), 7.93(2H d, J=8.1Hz), 8.23(1H d, J=1.8Hz), 9.07(1H s).

表4-6

55	(d ₆ -DMSO) δ : 1.33(3H t, J=7.2Hz), 3.76(3H s), 4.32(2H q, J=7.2Hz), 5.82(2H s), 6.98(1H s), 7.28(1H d, J=2.4Hz), 7.39(1H d, J=8.7Hz), 7.68(1H d, J=2.4Hz), 7.79(1H d, J=8.7Hz), 8.23(1H s), 9.06(1H s).	(d ₆ -DMSO) δ : 3.77(3H s), 5.81(2H s), 6.97(1H s), 7.29(1H d, J=3.9Hz), 7.33(1H dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.68(1H d, J=3.9Hz), 7.79(1H d, J=8.7Hz), 8.23(1H d, J=2.1Hz), 9.05(1H s), 13.9(1H brs).
56	(d ₆ -DMSO) δ : 1.33(3H t, J=6.9Hz), 4.35(2H q, J=6.9Hz), 7.12(1H s), 7.18-7.70(6H m), 8.21(1H d, J=8.7Hz), 8.29(1H d, J=2.4Hz), 9.34(1H s)	(d ₆ -DMSO) δ : 7.12(1H s), 7.17-7.72(6H m), 8.25(1H d, J=8.6Hz), 8.31(1H d, J=2.0Hz), 9.36(1H s), 13.5(1H brs).
57	(d ₆ -DMSO) δ : 3.66(3H s), 5.34(2H s), 5.89(1H s), 6.94(2H d, J=7.5Hz), 7.23(1H s), 7.25(1H d, J=7.8Hz), 7.28-7.40(2H m), 7.48(2H dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.52-7.68(3H m), 7.70(1H d, J=7.8Hz), 8.34-8.42(1H m).	(d ₆ -DMSO) δ : 5.35(2H s), 5.94(1H s), 6.92(2H d, J=7.8Hz), 7.23(1H s), 7.24(1H d, J=7.8Hz), 7.30-7.40(2H m), 7.44-7.78(6H m), 8.38-8.40(1H m), 13.5(1H brs).
58		(d ₆ -DMSO) δ : 5.64(1H s), 7.35(2H t, J=8.7Hz), 7.45(1H t, J=7.8Hz), 7.50-7.65(7H m), 7.68-7.78(1H m), 8.17(1H d, J=7.8Hz), 8.23(1H d, J=8.7Hz), 13.2(1H brs).
59	(d ₆ -DMSO) δ : 3.83(3H s), 4.64(2H s), 5.51(2H s), 6.93-7.00(3H m), 7.05-7.40(10H m), 7.51(1H d, J=7.8Hz), 8.03(1H d, J=7.8Hz).	(d ₆ -DMSO) δ : 4.64(2H s), 5.48(2H s), 6.88-6.98(3H m), 7.12-7.38(10H m), 7.48(1H d, J=7.8Hz), 8.00(1H d, J=7.8Hz).

(表 5 - 1)

実施例	エステル体 (I c)	カルボン酸 (I d)
2		$C_{12}H_9NO_4$ として 計算 (%) : C, 62.34; H, 3.92; N, 6.06. 実測 (%) : C, 62.02; H, 4.13; N, 5.73.
3		$C_{12}H_8ClNO_4 \cdot 0.2H_2O$ として 計算 (%) : C, 53.53; H, 3.14; N, 5.20; Cl, 13.17. 実測 (%) : C, 53.42; H, 3.27; N, 5.43; Cl, 13.10.
4	$C_{13}H_{10}FNO_4$ として 計算 (%) : C, 59.32; H, 3.89; N, 5.32; F, 7.22. 実測 (%) : C, 59.13; H, 3.99; N, 5.34; F, 6.94.	$C_{12}H_8FNO_4$ として 計算 (%) : C, 57.84; H, 3.24; N, 5.62; F, 7.62. 実測 (%) : C, 57.94; H, 3.37; N, 5.76; F, 7.63.
5	$C_{14}H_{12}BrNO_4$ として 計算 (%) : C, 49.72; H, 3.58; N, 4.14; Br, 23.63. 実測 (%) : C, 49.79; H, 3.50; N, 4.11; Br, 23.55.	$C_{12}H_8BrNO_4$ として 計算 (%) : C, 46.48; H, 2.60; N, 4.52; Br, 25.77. 実測 (%) : C, 46.33; H, 2.68; N, 4.62; Br, 25.46.
6	$C_{13}H_{10}ClNO_4$ として 計算 (%) : C, 55.83; H, 3.60; N, 5.01; Cl, 12.68. 実測 (%) : C, 55.65; H, 3.73; N, 5.02; Cl, 12.39.	$C_{12}H_8ClNO_4$ として 計算 (%) : C, 54.26; H, 3.04; N, 5.29; Cl, 13.35. 実測 (%) : C, 54.13; H, 3.17; N, 5.55; Cl, 13.49.
7	$C_{13}H_{10}ClNO_4$ として 計算 (%) : C, 55.83; H, 3.60; N, 5.01; Cl, 12.68. 実測 (%) : C, 55.54; H, 3.75; N, 5.00; Cl, 12.55.	$C_{12}H_8ClNO_4$ として 計算 (%) : C, 54.26; H, 3.04; N, 5.29; Cl, 13.35. 実測 (%) : C, 54.01; H, 3.23; N, 5.51; Cl, 13.20.
8	$C_{14}H_{13}NO_5 \cdot 0.1H_2O$ として 計算 (%) : C, 60.69; H, 4.80; N, 5.09. 実測 (%) : C, 60.64; H, 4.88; N, 5.22.	$C_{13}H_{11}NO_5$ として 計算 (%) : C, 59.77; H, 4.24; N, 5.36. 実測 (%) : C, 59.97; H, 4.42; N, 5.34.
9		$C_{19}H_{15}NO_5$ として 計算 (%) : C, 67.65; H, 4.48; N, 4.15. 実測 (%) : C, 67.44; H, 4.57; N, 4.10.
10	$C_{21}H_{18}ClNO_4$ として 計算 (%) : C, 65.71; H, 4.73; N, 3.65; Cl, 9.24. 実測 (%) : C, 65.83; H, 4.73; N, 3.88; Cl, 9.11.	$C_{20}H_{16}ClNO_4 \cdot C_2H_5OH$ として 計算 (%) : C, 63.54; H, 5.33; N, 3.37; Cl, 8.53. 実測 (%) : C, 63.70; H, 5.46; N, 3.61; Cl, 8.50.
11	$C_{19}H_{14}FNO_4$ として 計算 (%) : C, 67.25; H, 4.16; N, 4.13; F, 5.60. 実測 (%) : C, 67.28; H, 4.21; N, 4.13; F, 5.59.	$C_{18}H_{12}FNO_4$ として 計算 (%) : C, 66.46; H, 3.72; N, 4.31; F, 5.84. 実測 (%) : C, 66.43; H, 3.79; N, 4.32; F, 5.79.

(表 5-2)

実施例	エステル体 (I c)	カルボン酸 (I d)
1 2	$C_{19}H_{15}ClN_2O_4 \cdot 0.6H_2O$ として 計算(%) : C, 59.80; H, 4.28; N, 7.34; Cl, 9.29. 実測(%) : C, 59.70; H, 3.94; N, 7.70; Cl, 9.19.	$C_{18}H_{13}ClN_2O_4 \cdot 0.2H_2O$ として 計算(%) : C, 59.99; H, 3.75; N, 7.77; Cl, 9.84. 実測(%) : C, 59.85; H, 4.03; N, 7.78; Cl, 9.71.
1 3	$C_{20}H_{16}N_2O_6 \cdot 0.1H_2O$ として 計算(%) : C, 62.86; H, 4.27; N, 7.33. 実測(%) : C, 62.73; H, 4.45; N, 7.48.	$C_{19}H_{14}N_2O_6$ として 計算(%) : C, 62.30; H, 3.85; N, 7.65. 実測(%) : C, 62.02; H, 4.03; N, 7.61.
1 4	$C_{28}H_{25}NO_5 \cdot 0.5H_2O$ として 計算(%) : C, 72.40; H, 5.64; N, 3.05. 実測(%) : C, 72.27; H, 5.72; N, 3.39.	$C_{27}H_{23}NO_5$ として 計算(%) : C, 72.57; H, 5.32; N, 3.13. 実測(%) : C, 72.50; H, 5.47; N, 3.36.
1 5	$C_{26}H_{21}NO_7S$ として 計算(%) : C, 63.53; H, 4.31; N, 2.85; S, 6.52. 実測(%) : C, 63.58; H, 4.42; N, 3.03; S, 6.56.	$C_{25}H_{19}NO_7S$ として 計算(%) : C, 62.89; H, 4.01; N, 2.93; S, 6.72. 実測(%) : C, 62.86; H, 4.05; N, 2.97; S, 6.43.
1 6	$C_{19}H_{14}ClNO_4$ として 計算(%) : C, 64.14; H, 3.97; N, 3.94; Cl, 9.96. 実測(%) : C, 64.03; H, 4.01; N, 3.93; Cl, 9.76.	$C_{18}H_{12}ClNO_4 \cdot 0.1H_2O$ として 計算(%) : C, 62.93; H, 3.58; N, 4.08; Cl, 10.32. 実測(%) : C, 62.88; H, 3.64; N, 4.03; Cl, 10.18.
1 7	$C_{19}H_{14}ClNO_4$ として 計算(%) : C, 64.14; H, 3.97; N, 3.94. 実測(%) : C, 64.20; H, 4.08; N, 3.97.	$C_{18}H_{12}ClNO_4 \cdot 0.4C_4H_8O_2$ として 計算(%) : C, 62.44; H, 4.06; N, 3.72; Cl, 9.40. 実測(%) : C, 62.57; H, 4.26; N, 3.68; Cl, 9.26.
1 8	$C_{19}H_{14}FNO_4$ として 計算(%) : C, 67.25; H, 4.16; N, 4.13; F, 5.60. 実測(%) : C, 67.28; H, 4.35; N, 4.22; F, 5.55.	$C_{18}H_{12}FNO_4 \cdot 0.1C_4H_8O_2$ として 計算(%) : C, 66.15; H, 3.86; N, 4.19; F, 5.69. 実測(%) : C, 65.93; H, 4.00; N, 4.38; F, 5.73.
1 9	$C_{19}H_{14}ClNO_4$ として 計算(%) : C, 64.14; H, 3.97; N, 3.94; Cl, 9.96. 実測(%) : C, 64.10; H, 4.15; N, 3.94; Cl, 9.63.	$C_{18}H_{12}ClNO_4 \cdot C_4H_8O_2$ として 計算(%) : C, 61.47; H, 4.69; N, 3.26; Cl, 8.25. 実測(%) : C, 61.52; H, 4.69; N, 3.37; Cl, 8.18.
2 0	$C_{20}H_{17}NO_5$ として 計算(%) : C, 68.37; H, 4.88; N, 3.99. 実測(%) : C, 68.13; H, 4.97; N, 3.91.	$C_{19}H_{15}NO_5$ として 計算(%) : C, 67.65; H, 4.48; N, 4.15. 実測(%) : C, 67.49; H, 4.61; N, 4.10.

(表 5 - 3)

実施例	エステル体 (I c)	カルボン酸 (I d)
2 1	$C_{21}H_{20}N_2O_4 \cdot 0.2H_2O$ として 計算(%) : C, 68.54; H, 5.59; N, 7.61. 実測(%) : C, 68.47; H, 5.38; N, 7.54.	$C_{20}H_{18}N_2O_4$ HCl として 計算(%) : C, 62.10; H, 4.95; N, 7.24. 実測(%) : C, 62.02; H, 4.68; N, 7.26.
2 2	$C_{20}H_{16}ClNO_4 \cdot 0.1C_4H_8O_2$ として 計算(%) : C, 64.72; H, 4.47; N, 3.70; Cl, 9.36. 実測(%) : C, 64.68; H, 4.63; N, 3.70; Cl, 9.19.	$C_{19}H_{14}ClNO_4$ として 計算(%) : C, 64.14; H, 3.97; N, 3.94; Cl, 9.40. 実測(%) : C, 62.57; H, 4.13; N, 3.91; Cl, 9.70.
2 4		$C_{18}H_{12}FNO_6S$ として 計算(%) : C, 55.53; H, 3.11; N, 3.60; F, 4.88; S, 8.24. 実測(%) : C, 55.35; H, 3.21; N, 3.69; F, 4.86; S, 8.26.
2 5	$C_{19}H_{14}BrNO_6S$ として 計算(%) : C, 49.15; H, 3.04; N, 3.02; Br, 17.21; S, 6.91. 実測(%) : C, 49.07; H, 3.05; N, 2.94; Br, 17.06; S, 6.91.	$C_{18}H_{12}BrNO_6S$ として 計算(%) : C, 48.02; H, 2.69; N, 3.11; Br, 17.75; S, 7.12. 実測(%) : C, 48.06; H, 2.82; N, 3.23; Br, 17.62; S, 7.12.
2 6	$C_{19}H_{14}ClNO_6S$ として 計算(%) : C, 54.36; H, 3.36; N, 3.34; Cl, 8.44; S, 7.64. 実測(%) : C, 54.28; H, 3.48; N, 3.39; Cl, 8.33; S, 7.52.	$C_{18}H_{12}ClNO_6S$ として 計算(%) : C, 53.28; H, 2.98; N, 3.45; Cl, 8.74; S, 7.90. 実測(%) : C, 53.34; H, 3.08; N, 3.88; Cl, 8.48; S, 7.80.
2 7		$C_{25}H_{19}NO_7S$ として 計算(%) : C, 62.89; H, 4.01; N, 2.93; S, 6.72. 実測(%) : C, 62.72; H, 4.09; N, 3.01; S, 6.66.
2 8	$C_{20}H_{15}ClFNO_6S \cdot 0.25H_2O$ として 計算(%) : C, 52.64; H, 3.42; N, 3.07; Cl, 7.77; F, 4.16; S, 7.03. 実測(%) : C, 52.59; H, 2.33; N, 3.12; Cl, 7.80; F, 4.00, S, 7.11.	$C_{18}H_{11}ClFNO_6S$ として 計算(%) : C, 51.01; H, 2.62; N, 3.30; Cl, 8.37; F, 4.48; S, 6.72. 実測(%) : C, 51.21; H, 2.73; N, 3.30; Cl, 8.21; F, 4.51, S, 7.59.
2 9	$C_{20}H_{15}ClFNO_6S \cdot 0.25H_2O$ として 計算(%) : C, 52.64; H, 3.42; N, 3.07; Cl, 7.77; F, 4.16; S, 7.03. 実測(%) : C, 52.55; H, 3.50; N, 3.09; Cl, 7.80; F, 4.31, S, 7.23.	$C_{18}H_{11}ClFNO_6S \cdot 0.25H_2O$ として 計算(%) : C, 50.48; H, 2.71; N, 3.27; Cl, 8.28; F, 4.44; S, 7.49. 実測(%) : C, 50.29; H, 3.06; N, 3.11; Cl, 8.08; F, 4.85, S, 7.62.

(表 5 - 3')

実施例	エステル体 (I c)	カルボン酸 (I d)
3 0	$C_{20}H_{14}ClF_2NO_6S \cdot 0.25H_2O$ として 計算 (%) : C, 50.64; H, 3.08; N, 2.95; Cl, 7.47; F, 8.01; S, 6.76. 実測 (%) : C, 50.59; H, 3.20; N, 3.00; Cl, 7.47; F, 8.11, S, 6.82.	$C_{18}H_{10}ClF_2NO_6S \cdot 0.1C_4H_{10}O$ として 計算 (%) : C, 49.20; H, 2.47; N, 3.12; Cl, 7.89; F, 8.46; S, 7.14. 実測 (%) : C, 48.94; H, 2.69; N, 3.03; Cl, 7.67; F, 8.07, S, 6.98.
3 1	$C_{20}H_{15}Cl_2NO_6S \cdot 0.25H_2O$ として 計算 (%) : C, 50.81; H, 3.30; N, 2.96; Cl, 15.00; S, 6.78. 実測 (%) : C, 50.73; H, 3.41; N, 3.03; Cl, 15.15; S, 6.89.	$C_{18}H_{11}Cl_2NO_6S \cdot 0.5H_2O$ として 計算 (%) : C, 48.12; H, 2.69; N, 3.12; Cl, 15.78; S, 7.14. 実測 (%) : C, 48.28; H, 2.81; N, 2.98; Cl, 15.31; S, 7.10.
3 2	$C_{20}H_{14}Cl_3NO_6S \cdot 0.5H_2O$ として 計算 (%) : C, 46.93; H, 2.95; N, 2.72; Cl, 20.78; S, 6.27. 実測 (%) : C, 46.50; H, 2.86; N, 2.72; Cl, 21.52; S, 6.57.	$C_{18}H_{10}Cl_3NO_6S \cdot C_2H_5OH$ として 計算 (%) : C, 46.13; H, 3.10; N, 2.69; Cl, 20.42; S, 6.16. 実測 (%) : C, 46.30; H, 2.91; N, 2.63; Cl, 20.26; S, 6.02.

(表 5 - 4)

実施例	エステル体 (I c)	カルボン酸 (I d)
3 3		$C_{18}H_{11}BrClNO_6S \cdot 0.2C_4H_{10}O$ として 計算 (%) : C, 45.20; H, 2.62; N, 2.80; Br, 16.10; Cl, 7.10; S, 6.42. 実測 (%) : C, 45.08; H, 2.85; N, 2.69; Br, 16.12; Cl, 7.02; S, 6.46.
3 4	$C_{20}H_{15}ClN_2O_8S \cdot 0.5H_2O$ として 計算 (%) : C, 49.24; H, 3.31; N, 5.74; Cl, 7.27; S, 6.57. 実測 (%) : C, 49.04; H, 2.23; N, 5.82; Cl, 7.52; S, 7.31.	$C_{18}H_{11}ClN_2O_8S$ として 計算 (%) : C, 47.96; H, 2.46; N, 6.21; Cl, 7.86; S, 7.11. 実測 (%) : C, 48.21; H, 2.64; N, 6.14; Cl, 7.89; S, 7.23.
3 5	$C_{22}H_{19}ClN_2O_7S \cdot 0.5H_2O$ として 計算 (%) : C, 52.85; H, 4.03; N, 5.60. 実測 (%) : C, 52.69; H, 3.93; N, 5.61.	$C_{18}H_{13}ClN_2O_6S \cdot H_2O$ として 計算 (%) : C, 50.18; H, 3.51; N, 6.50; Cl, 8.23; S, 7.44. 実測 (%) : C, 49.92; H, 3.43; N, 6.47; Cl, 8.58; S, 7.58.
3 6	$C_{27}H_{22}ClNO_6S$ として 計算 (%) : C, 61.89; H, 4.23; N, 2.67; Cl, 6.77; S, 6.12. 実測 (%) : C, 61.78; H, 4.40; N, 2.65; Cl, 6.61; S, 6.29.	$C_{25}H_{18}ClNO_6S \cdot 0.25H_2O$ として 計算 (%) : C, 60.00; H, 3.73; N, 2.80; Cl, 7.08; S, 6.41. 実測 (%) : C, 60.13; H, 4.25; N, 2.70; Cl, 6.48; S, 6.09.
3 7	$C_{21}H_{18}ClNO_7S \cdot 0.5H_2O$ として 計算 (%) : C, 53.34; H, 4.05; N, 2.96; Cl, 7.50; S, 6.78. 実測 (%) : C, 53.51; H, 4.03; N, 2.82; Cl, 7.82; S, 7.28.	$C_{19}H_{14}ClNO_7S \cdot 0.5H_2O$ として 計算 (%) : C, 51.30; H, 3.40; N, 3.15; Cl, 7.97; S, 7.21. 実測 (%) : C, 51.46; H, 3.59; N, 2.98; Cl, 7.68; S, 7.48.
3 8	$C_{22}H_{18}ClNO_8S \cdot 0.5C_4H_{10}O$ として 計算 (%) : C, 53.72; H, 3.69; N, 2.85; Cl, 7.21; S, 6.52. 実測 (%) : C, 53.56; H, 3.91; N, 3.01; Cl, 7.53; S, 6.15.	$C_{20}H_{14}ClNO_8S \cdot 0.5C_4H_{10}O$ として 計算 (%) : C, 52.75; H, 3.82; N, 2.80; Cl, 7.08; S, 6.40. 実測 (%) : C, 52.30; H, 4.31; N, 2.76; Cl, 6.85; S, 6.15.
3 9	$C_{23}H_{22}ClNO_6S$ として 計算 (%) : C, 58.04; H, 4.66; N, 2.94; Cl, 7.45; S, 6.74. 実測 (%) : C, 57.76; H, 4.71; N, 2.84; Cl, 7.62; S, 7.13.	$C_{21}H_{18}ClNO_6S \cdot 0.25H_2O$ として 計算 (%) : C, 55.75; H, 4.12; N, 3.10; Cl, 7.84; S, 7.09. 実測 (%) : C, 55.86; H, 4.14; N, 2.94; Cl, 7.71; S, 6.69.
4 0		(Mass: $m/z=372$ (M^+))
4 1	$C_{16}H_{17}ClN_2O_6S \cdot 0.5H_2O$ として 計算 (%) : C, 46.89; H, 4.43; N, 6.84; Cl, 8.65; S, 7.82. 実測 (%) : C, 47.02; H, 4.32; N, 6.74; Cl, 8.55; S, 7.85.	$C_{14}H_{13}ClN_2O_6S$ として 計算 (%) : C, 45.11; H, 3.51; N, 7.51; Cl, 9.51; S, 8.60. 実測 (%) : C, 45.53; H, 3.71; N, 6.99; Cl, 9.21; S, 8.69.
4 2	$C_{18}H_{19}ClN_2O_7S$ として 計算 (%) : C, 48.82; H, 4.32; N, 6.33; Cl, 8.00; S, 7.24. 実測 (%) : C, 48.76; H, 4.40; N, 6.60; Cl, 8.01; S, 7.19.	$C_{16}H_{15}ClN_2O_7S \cdot 0.4H_2O$ として 計算 (%) : C, 45.54; H, 3.77; N, 6.64; Cl, 8.40; S, 7.60. 実測 (%) : C, 45.57; H, 3.94; N, 6.67; Cl, 8.22; S, 8.04.

(表 5 - 5)

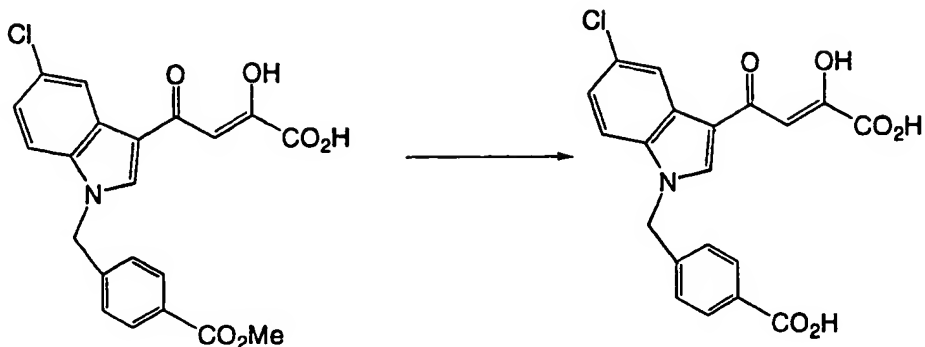
実施例	エステル体 (I c)	カルボン酸 (I d)
4 3		$C_{13}H_{11}NO_4$ として 計算 (%) : C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71. 実測 (%) : C, 63.54; H, 4.52; N, 5.77.
4 4		$C_{13}H_{10}ClNO_4$ として 計算 (%) : C, 55.83; H, 3.60; N, 5.00; Cl, 12.68. 実測 (%) : C, 55.58; H, 3.90; N, 5.22; Cl, 12.40.
4 5		$C_{13}H_{10}ClNO_4 \cdot 0.2C_2H_5OH \cdot 0.1H_2O$ として 計算 (%) : C, 55.37; H, 3.95; N, 4.82; Cl, 12.20. 実測 (%) : C, 55.61; H, 4.00; N, 5.00; Cl, 11.86.
4 6	$C_{17}H_{18}BrNO_4$ として 計算 (%) : C, 53.70; H, 4.77; N, 3.68; Br, 21.01. 実測 (%) : C, 53.71; H, 4.81; N, 3.72; Cl, 20.98.	$C_{16}H_{16}BrNO_4$ として 計算 (%) : C, 52.48; H, 4.40; N, 3.83; Br, 21.82. 実測 (%) : C, 52.43; H, 4.33; N, 3.84; Cl, 21.86.
4 7	$C_{21}H_{18}ClNO_4 \cdot 0.1H_2O$ として 計算 (%) : C, 65.71; H, 4.73; N, 3.65; Cl, 9.24. 実測 (%) : C, 65.73; H, 4.83; N, 3.70; Cl, 9.17.	$C_{19}H_{14}ClNO_4 \cdot 0.1H_2O$ として 計算 (%) : C, 63.82; H, 4.00; N, 3.92; Cl, 9.91. 実測 (%) : C, 63.68; H, 4.08; N, 4.03; Cl, 9.88.
4 8		$C_{19}H_{13}BrN_4O_4$ 計算 (%) : C, 51.71; H, 2.90; N, 12.70; Br, 18.11. 実測 (%) : C, 51.46; H, 2.96; N, 12.74; Br, 18.22.
4 9	$C_{25}H_{20}ClNO_4$ として 計算 (%) : C, 69.21; H, 4.65; N, 3.23; Cl, 8.17. 実測 (%) : C, 69.31; H, 4.77; N, 3.11; Cl, 8.01.	$C_{23}H_{16}ClNO_4$ として 計算 (%) : C, 68.07; H, 3.97; N, 3.45; Cl, 8.74. 実測 (%) : C, 68.44; H, 3.99; N, 3.51; Cl, 8.22.
5 0	$C_{27}H_{22}ClNO_4 \cdot 0.7H_2O$ として 計算 (%) : C, 68.63; H, 4.99; N, 2.96; Cl, 7.50. 実測 (%) : C, 68.77; H, 5.18; N, 3.13; Cl, 6.92.	$C_{25}H_{18}ClNO_4$ として 計算 (%) : C, 69.53; H, 4.20; N, 3.24; Cl, 8.21. 実測 (%) : C, 69.54; H, 4.28; N, 3.48; Cl, 8.12.
5 1	$C_{26}H_{20}ClNO_4$ として 計算 (%) : C, 70.04; H, 4.52; N, 3.14; Cl, 7.95. 実測 (%) : C, 69.93; H, 4.65; N, 3.32; Cl, 7.66.	$C_{25}H_{18}ClNO_4$ として 計算 (%) : C, 69.53; H, 4.20; N, 3.24; Cl, 8.21. 実測 (%) : C, 69.51; H, 4.32; N, 3.54; Cl, 8.03.

(表 5 - 6)

実施例	エステル体 (I c)	カルボン酸 (I d)
5 2	$C_{18}H_{18}ClNO_4 \cdot 0.5H_2O$ として 計算 (%) : C, 61.36; H, 5.29; N, 3.98; Cl, 10.06. 実測 (%) : C, 61.41; H, 5.30; N, 4.09; Cl, 9.89.	$C_{16}H_{14}ClNO_4$ として 計算 (%) : C, 60.10; H, 4.41; N, 4.38; Cl, 11.29. 実測 (%) : C, 59.95; H, 4.57; N, 4.35; Cl, 10.90.
5 3	$C_{23}H_2OCINO_6 \cdot 0.25H_2O$ とし 計算 (%) : C, 61.88; H, 4.63; N, 3.14; Cl, 7.94. 実測 (%) : C, 61.70; H, 4.69; N, 3.26; Cl, 7.67.	$C_{21}H_{16}ClNO_6 \cdot 0.5H_2O$ として 計算 (%) : C, 59.15; H, 4.05; N, 3.31; Cl, 8.38. 実測 (%) : C, 59.42; H, 4.09; N, 3.54; Cl, 8.71.
5 4		$C_{21}H_{16}ClNO_6 \cdot H_2O$ として 計算 (%) : C, 58.41; H, 4.20; N, 3.24; Cl, 8.21. 実測 (%) : C, 58.75; H, 4.09; N, 3.30; Cl, 8.31.
5 5	$C_{21}H_{18}ClNO_6S \cdot 0.25H_2O$ とし 計算 (%) : C, 55.75; H, 4.12; N, 3.10; Cl, 7.84; S, 7.09. 実測 (%) : C, 55.79; H, 4.18; N, 3.12; Cl, 7.64; S, 7.12.	$C_{19}H_{14}ClNO_6S \cdot 0.5H_2O$ として 計算 (%) : C, 53.21; H, 3.53; N, 3.29; Cl, 8.27; S, 7.48. 実測 (%) : C, 53.59; H, 3.70; N, 3.19; Cl, 8.05; S, 7.42.
5 6	$C_{21}H_{17}ClN_2O_5$ として 計算 (%) : C, 61.10; H, 4.15; N, 6.79; Cl, 8.59. 実測 (%) : C, 60.97; H, 4.31; N, 6.64; Cl, 8.38.	$C_{19}H_{13}ClN_2O_5 \cdot 0.5C_4H_8O_2$ として 計算 (%) : C, 58.82; H, 4.00; N, 6.53; Cl, 8.27. 実測 (%) : C, 58.78; H, 4.10; N, 6.70; Cl, 8.11.
5 7	$C_{26}H_2OCINO_4$ として 計算 (%) : C, 70.03; H, 4.52; N, 3.14; Cl, 7.95. 実測 (%) : C, 69.82; H, 4.65; N, 3.10; Cl, 8.20.	$C_{25}H_{18}ClNO_4 \cdot 0.3H_2O$ として 計算 (%) : C, 68.67; H, 4.29; N, 3.20; Cl, 8.11. 実測 (%) : C, 68.90; H, 4.37; N, 3.28; Cl, 8.31.
5 8		$C_{24}H_{16}FNO_6S$ として 計算 (%) : C, 61.93; H, 3.46; N, 3.01; F, 4.08; S, 6.89. 実測 (%) : C, 62.00; H, 3.66; N, 3.26; F, 3.98; S, 6.61.
5 9	$C_{27}H_{23}NO_4$ として 計算 (%) : C, 76.22; H, 5.45; N, 3.29. 実測 (%) : C, 76.15; H, 5.52; N, 3.32.	$C_{26}H_{21}NO_4$ として 計算 (%) : C, 75.90; H, 5.14; N, 3.44. 実測 (%) : C, 75.85; H, 5.30; N, 3.32.

実施例 60

4-[1-(4-カルボキシベンジル)-5-クロロインドール-3-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸



実施例 23 と同様の方法 によって得られた 4-[5-クロロ-1-(4-メトキシカルボニルベンジル)インドール-3-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 (82 mg, 0.2 mmol) の 75% MeOH (3 ml) 溶液に、LiOH (42 mg, 1.0 mmol) を加え、5 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に 1N 塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。酢酸エチルを留去し、得られた結晶を酢酸エチル-エーテルから再結晶して、63 mg (収率: 79%) の標題化合物を得た。

融点: 245℃ (分解)。

NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.63 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.91 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.07 (1H, s)。

元素分析: $C_{20}H_{14}ClNO_6$ 0.25 $C_8H_6O_2$ として

計算値 (%): C, 59.80; H, 3.82; N, 3.32; Cl, 8.40.

実測値 (%): C, 59.85; H, 4.10; N, 3.30; Cl, 8.16.

実施例 60 と同様にして、実施例 61 ~ 62 の化合物を合成した。

実施例 61

4-[1-(3-カルボキシベンジル)-5-クロロインドール-3-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸

NMR(d_6 -DMSO) δ : 5.62 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.33 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.48 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.87-8.20 (2H, m), 8.23 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.10 (1H, s), 13.0 (2H, brs).

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClNO}_6$ として

計算値(%): C, 60.09; H, 3.53; N, 3.50; Cl, 8.87.

実測値(%): C, 60.16; H, 3.94; N, 3.49; Cl, 8.66.

実施例 6 2

4-[1-(5-カルボキシチオフエン-2-イルメチル)-5-クロロインドール-3-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸

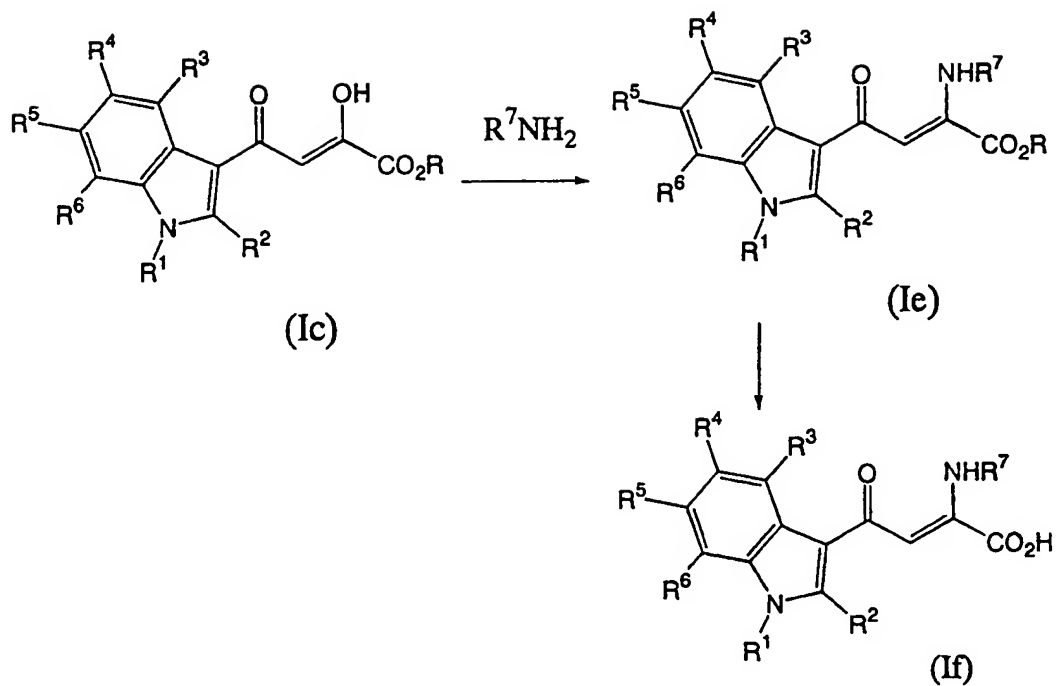
NMR(d_6 -DMSO) δ : 5.78 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.59 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.04 (1H, s), 13.0 (1H, brs).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClNO}_6\text{S} \cdot 0.25\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

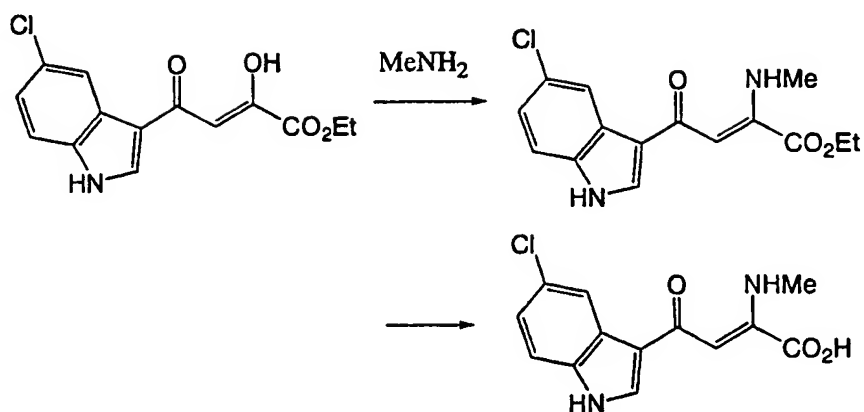
計算値(%): C, 52.24; H, 3.46; N, 3.21; Cl, 8.11; S, 7.34.

実測値(%): C, 52.56; H, 3.46; N, 3.34; Cl, 8.09; S, 7.47.

実施例 6 3 ~ 6 6 の化合物は、以下の反応ルートにより合成した。



実施例 6 3



(1) 4-(5-クロロインドール-3-イル)-2-メチルアミノ-4-オキソ-2-ブテン酸
エチルエステル

実施例 1 (1) で得た 4-(5-クロロインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 エチルエステル (0.59 g, 2.0 mmol) の 95% EtOH (10 ml) 溶液にメチルアミン酢酸塩 (0.55 g, 6.0 mmol) を加え、2.5 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗、乾燥した。溶媒を留去後、得られる

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製した。酢酸エチルで溶出する画分を濃縮し、油状物として標題化合物 0.23 g(収率:38%)を得た。

NMR(d_6 -DMSO) δ : 1.33(3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.96(3H, d, $J=5.4$ Hz), 4.32(2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.99(1H, s), 7.19(1H, dd, $J=8.6$ Hz, 2.0Hz), 7.45(1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.27(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.28(1H, s), 9.96(1H, brm), 11.9(1H, brs).

(2) 4-(5-クロロインドール-3-イル)-2-メチルアミノ-4-オキソ-2-ブテン酸

上記(1)で得られたエステル 0.22 g のジオキサン(2.2 ml)溶液に 1N NaOH(0.9 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。次に 1N 塩酸(0.9 ml)を加え、減圧下に溶媒を留去した。残渣に水を加え、得られた結晶を濾取後、水洗、95%EtOH で洗浄して、0.15 g(収率:80%)の標題化合物を得た。融点:228-229℃(分解)

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.00(3H, d, $J=5.6$ Hz), 6.04(1H, s), 7.22(1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.0Hz), 7.53(1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.17(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.66(1H, brm), 8.75(1H, d, $J=3.0$ Hz), 12.5(1H, brs).

元素分析: $C_{13}H_{11}ClN_2O_3$ として

計算値(%): C, 56.04; H, 3.98; N, 10.05; Cl, 12.72.

実測値(%): C, 56.06; H, 4.05; N, 10.32; Cl, 12.62.

実施例 6 4 ~ 6 6 においては、実施例 6 3 と同様にして、その他のエステル体(I e) および対応カルボン酸(I f)を合成した。

実施例 6 4

(1) 4-(1-ベンジル-5-クロロインドール-3-イル)-2-メチルアミノ-4-オキソ-2-ブテン酸 エチルエステル

融点:131-132℃(95%EtOH から再結晶)

NMR($CDCl_3$) δ : 1.40(3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.10(3H, d, $J=5.2$ Hz), 4.36(2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.32(2H, s), 5.99(1H, s), 7.08-7.35(7H, m), 7.71(1H, s), 8.44(1H, t, $J=1.2$ Hz).

元素分析: $C_{22}H_{21}ClN_2O_3$ として

計算値(%): C, 66.58; H, 5.33; N, 7.06; Cl, 8.93.

実測値(%): C, 66.53; H, 5.39; N, 8.77; Cl, 7.11.

(2) 4-(1-ベンジル-5-クロロインドール-3-イル)-2-メチルアミノ-4-オキソ-2-ブテン酸

融点: 205-210°C (分解) (95% EtOH から再結晶)

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.02 (3H, d, $J=5.4$ Hz), 5.56 (2H, s), 6.03 (1H, s), 7.25-7.38 (6H, m), 7.62 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.72 (1H, brq, $J=5.4$ Hz), 8.90 (1H, s).

元素分析: $C_{20}H_{17}ClN_2O_3$ として

計算値(%): C, 65.13; H, 4.65; N, 7.60; Cl, 9.61.

実測値(%): C, 65.04; H, 4.60; N, 7.77; Cl, 9.36.

実施例 65

(1) 4-(1-ベンジル-5-クロロインドール-3-イル)-2-(2-エトキシエチルアミノ)-4-オキソ-2-ブテン酸 エチルエステル

融点: 73-74°C (i-Pr₂O から再結晶)

NMR(CDCl₃) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.37 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.46-3.67 (6H, m), 4.34 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.32 (2H, s), 6.01 (1H, s), 7.08-7.36 (7H, m), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, t, $J=1.2$ Hz).

元素分析: $C_{25}H_{27}ClN_2O_4$ として

計算値(%): C, 66.00; H, 5.98; N, 6.16; Cl, 7.79.

実測値(%): C, 66.10; H, 6.26; N, 6.18; Cl, 7.66.

(2) 4-(1-ベンジル-5-クロロインドール-3-イル)-2-(2-エトキシエチルアミノ)-4-オキソ-2-ブテン酸

融点: 184-186°C (分解) (95% EtOH から再結晶)

NMR(d_6 -DMSO) δ : 1.10 and 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.40-3.70 (6H, m), 5.47 and 5.56 (2H, s), 6.01 and 6.03 (1H, s), 7.18-7.64 (7H, m), 8.20 and 8.29 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.54 and 8.96 (1H, s), 8.26 and 10.2 (1H, brs).

元素分析: $C_{23}H_{23}ClN_2O_4 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値(%): C, 64.17; H, 5.48; N, 6.51; Cl, 8.24.

実測値(%): C, 64.27; H, 5.71; N, 6.71; Cl, 8.13.

実施例 6 6

(1) 2-アミノ-4-(インドール-3-イル)-4-オキソ-2-ブテン酸 エチルエステル
融点: 200-205℃ (酢酸エチルから再結晶)

NMR(CDCI₃) δ : 1.41 (3H, t, J=7.0Hz), 4.38 (2H, q, J=7.0Hz), 6.51 (1H, s),
7.25-7.45 (4H, m), 7.89 (1H, d, J=3.0Hz), 8.42-8.60 (2H, brm).

元素分析: C₁₄H₁₄N₂O₃ として

計算値(%): C, 65.11; H, 5.46; N, 10.85.

実測値(%): C, 65.08; H, 5.54; N, 10.66.

(2) 上記エチルエステルのジオキサン溶液を、当量の 1N NaOH を用い室温下、3
時間処理し、減圧乾固することにより 2-アミノ-4-(インドール-3-イル)-4-オキ
ソ-2-ブテン酸 ナトリウム塩を得た。

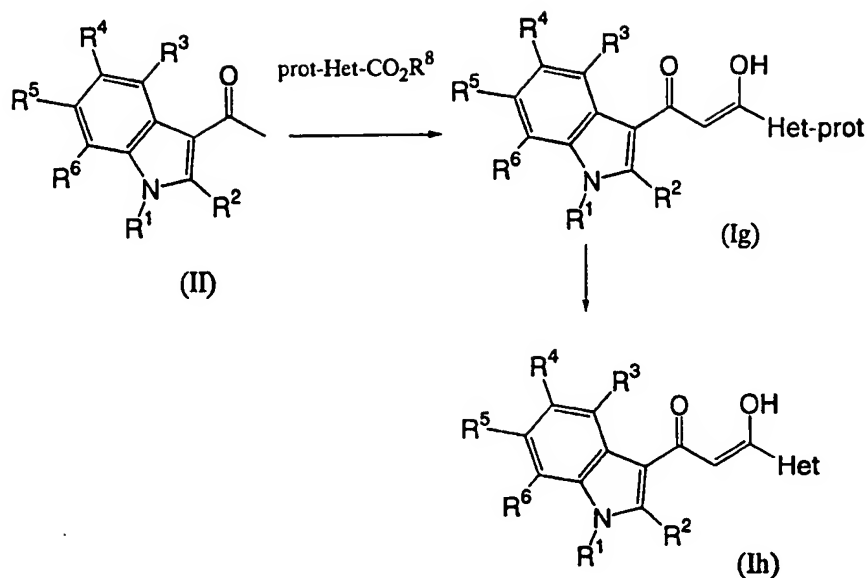
NMR(d₆-DMSO) δ : 6.29 (1H, s), 6.73 (1H, d, J=7.8Hz), 7.01-7.20 (2H, m),
7.36-7.48 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.22-8.35 (1H, m), 9.22 (1H, d, J=7.8Hz),
11.6 (1H, brs).

元素分析: C₁₂H₉N₂O₃Na 0.6H₂O として

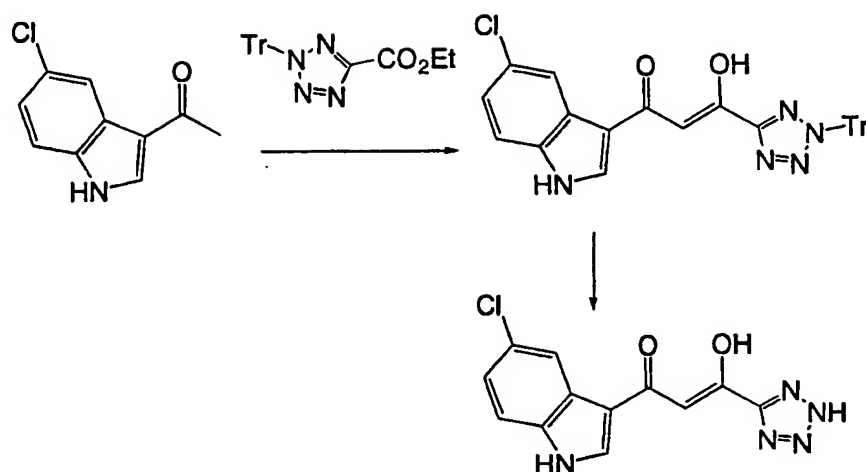
計算値(%): C, 54.80; H, 3.91; N, 10.65.

実測値(%): C, 54.71; H, 3.92; N, 10.62.

実施例 6 7 ~ 7 1 の化合物は、以下の反応ルートにより合成した。



実施例 6 7



(1) 1-(5-クロロインドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)-プロペノン

3-アセチル-5-クロロインドール (0.58 g, 3.0 mmol) の THF (9 ml) 溶液に、 -65°C 下、LHMDS-THF 溶液 (9 ml, 9 mmol) を徐々に滴下した。次に混合液を -20°C に加温し、同温度で 1 時間攪拌した。再度、混合液を -65°C に冷却し、2-トリチル-2H-テトラゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (1.73 g, 4.5 mmol) の THF (3 ml) 溶液を徐々に加えた。反応液を徐々に室温に戻し、更に 2 時間攪拌した。反応液を過剰の飽和塩化アンモニウム水溶液に注入した。生じる析出物を濾取し、THF (100 ml) に溶解し、乾燥した。更に水層を酢酸エチル (50 ml) で 2 回抽出し、水洗、乾

燥した。両者を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄することにより、黄色の粉末として標題化合物 1.40 g (収率:88%) を得た。

NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.66 (1H, s), 7.05-7.08 (5H, m), 7.14 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.39-7.44 (11H, m), 8.01 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 11.7 (1H, brs).

(2) 1-(5-クロロインドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロペノン

上記 (1) で得られた化合物 (0.64 g, 1.2 mmol) をジオキサン (9 ml) に懸濁し、1N 塩酸 (7 ml) を加え、1 時間還流した。冷却後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄、水洗、乾燥することにより、黄色結晶の標題化合物 0.26 g (収率:75%) を得た。

融点: 250°C (分解)

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.84 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 12.6 (1H, brs).

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}_2$ として

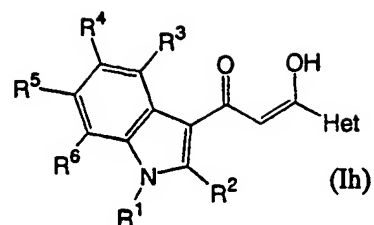
計算値(%): C, 49.76; H, 2.78; N, 24.18; Cl, 12.24.

実測値(%): C, 49.43; H, 3.08; N, 23.83; Cl, 11.93.

実施例 68 ~ 71

実施例 67 と同様にして、Y がヘテロアリアルである化合物 (I h) を合成した。各化合物の構造と物性を以下に示す。

(表 6 - 1)



実施例	Het	R1	R2	R3	R4	R5	R6	再結晶溶媒	融点 (°C)
68	Tet	H	Ph(2-Cl)	H	H	H	H	i-Pr ₂ O	209-210
69	Tet	H	Bn(4-F)	H	Cl	H	H	Et ₂ O	138
70	Tet	H	Bn(4-Cl)	H	Cl	H	H	Et ₂ O	200
71	Tri	H	H	H	Cl	H	H	EtOAc	277-279

(注) 実施例 70 化合物 : 1/2Et₂O 含有

Tet : 2H-テトラゾール-5-イル ; Tri : 1H-[1, 2, 4]-トリアゾール-3-イル

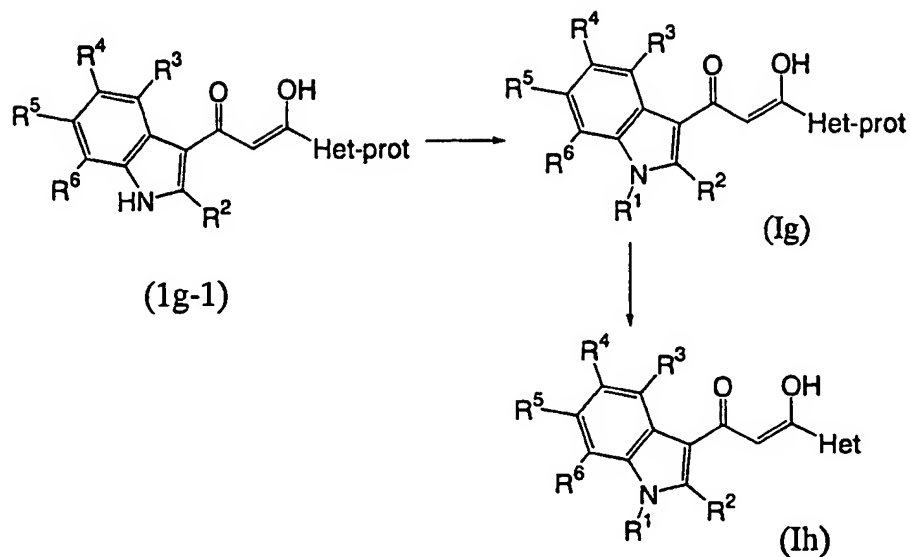
(表 6 - 2)

実施例	NMR 値
68	(d ₆ -DMSO) δ : 6.37(1H, s), 7.32-7.37(2H, m), 7.51-7.59(2H, m), 7.65-7.77(3H, m), 8.25-8.28(1H, m), 12.7(1H, s).
69	(d ₆ -DMSO) δ : 7.01-7.55(8H, m), 8.01(1H, s), 12.5(1H, s), 15.2(1H, br).
70	(d ₆ -DMSO) δ : 4.54(2H, s), 6.99(1H, s), 7.27-7.42(5H, m), 7.53(1H, d, J=8.6Hz), 8.01(1H, d, J=1.6Hz), 12.6(1H, s).
71	(d ₆ -DMSO) δ : 7.09(1H, s), 7.28(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.54(1H, d, J=8.7Hz), 8.21(1H, d, J=2.4Hz), 8.69(2H, brs), 12.5(1H, s).

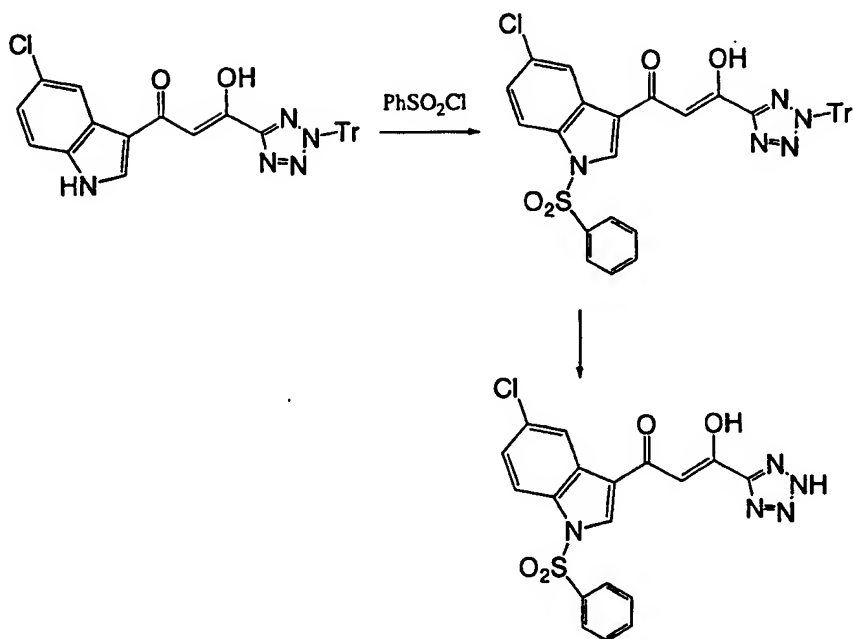
(表 6 - 3)

実施例	元素分析
68	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₅ O ₂ 0.075CHCl ₃ として 計算(%) : C, 57.93; H, 3.25; N, 18.69; Cl, 11.59. 実測(%) : C, 57.90; H, 3.46; N, 18.42; Cl, 11.47.
69	C ₁₉ H ₁₃ ClFN ₅ O ₂ 0.4C ₄ H ₁₀ Oとして 計算(%) : C, 57.88; H, 4.01; N, 16.35; Cl, 8.29; F, 4.44. 実測(%) : C, 57.50; H, 4.12; N, 16.21; Cl, 8.01; F, 4.33.
70	C ₁₉ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O ₂ 0.5C ₄ H ₁₀ Oとして 計算(%) : C, 55.89; H, 4.02; N, 15.52; Cl, 15.71. 実測(%) : C, 55.75; H, 4.07; N, 15.62; Cl, 15.50.
71	C ₁₃ H ₉ ClN ₄ O ₂ 0.2H ₂ O 0.1C ₄ H ₈ O ₂ として 計算(%) : C, 53.45; H, 3.41; N, 18.61; Cl, 11.77. 実測(%) : C, 53.64; H, 3.42; N, 18.52; Cl, 11.74.

実施例 7 5 ~ 8 4 の化合物は、以下の反応ルートにより合成した。



実施例 7 5



(1) 1-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)-プロペノン

水素化ナトリウム (0.19 g, 4.8 mmol, 60 %ミネラルオイル) を THF (16 ml) に懸濁し、実施例 6 7 で得た 1-(5-クロロインドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)-プロペノン

リチル-2H-テトラゾール-5-イル)-プロペノン (0.85 g, 1.6 mmol)を加えた。次に混合液を室温で15分攪拌後、氷冷下、ベンゼンスルホニルクロリド (0.62 g, 3.5 mmol)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌後、過剰の飽和塩化アンモニウム水溶液に注入した。酢酸エチル (50 ml)で抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、残渣を n-ヘキサンで洗浄、エーテルで結晶化すると、白色粉末として標題化合物 0.73 g (収率:68%)を得た。

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.09-7.12 (5H, m), 7.42-7.46 (10H, m), 7.53 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.55 (1H, s), 7.67 (2H, m), 7.79 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=9.0Hz), 8.26 (1H, d, J=2.4Hz), 9.38 (1H, s).

(2) 1-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロペノン

上記 (1) で得られた化合物 (0.67 g, 1.0 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液に 1N 塩酸 (5 ml) を加え、1時間還流した。冷却後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄、水洗、乾燥することにより標題化合物 0.32 g (収率:74%)を得た。

融点: 240°C (分解)

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.52 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.58 (1H, s), 7.66-7.71 (2H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=9.0Hz), 8.22-8.25 (3H, m), 9.39 (1H, s).

元素分析: $C_{18}H_{12}ClN_5O_4S \cdot 0.4H_2O$ として

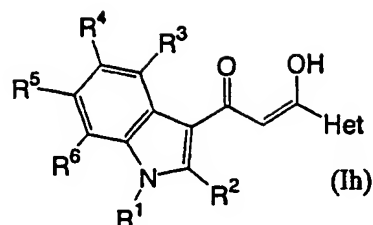
計算値(%): C, 49.47; H, 2.95; N, 16.02; Cl, 8.11, S, 7.34.

実測値(%): C, 49.56; H, 3.14; N, 15.97; Cl, 7.96, S, 7.46.

実施例 76 ~ 84

実施例 75 と同様にして、Y がヘテロアリアルである化合物 (I h) を合成した。各化合物の構造と物性を以下に示す。

(表 7 - 1)



実施例	Het	R1	R2	R3	R4	R5	R6	再結晶 溶媒	融点 (℃)
7 6	Tet	-SO ₂ Ph	H	H	CF ₃	H	H	EtOAc-Et ₂ O	>250
7 7	Tet	-SO ₂ Ph (3-CF ₃)	H	H	Cl	H	H	EtOAc	256
7 8	Tet	-SO ₂ Ph (3, 5-CF ₃)	H	H	Cl	H	H	EtOAc	>250
7 9	Tet	-SO ₂ Ph (2, 4, 6-iPr)	H	H	Cl	H	H	Et ₂ O-Hex	211
8 0	Tet	-SO ₂ -2-チエニル	H	H	Cl	H	H	EtOAc-i-Pr ₂ O	243
8 1	Tet	-CH ₂ Ph	H	H	Cl	H	H	aq. dioxane	>240
8 2	Tet	-CH ₂ Ph (4-N ₃)	H	H	Cl	H	H	aq. dioxane	>210
8 3	Tri	-SO ₂ Ph	H	H	Cl	H	H	aq. dioxane	282-284
8 4	Imi	-SO ₂ Ph	H	H	Cl	H	H	aq. dioxane	252-254

(注) 実施例 8 4 化合物 : 0.9HCl 含有塩 ; Imi: 2-イミダゾリル

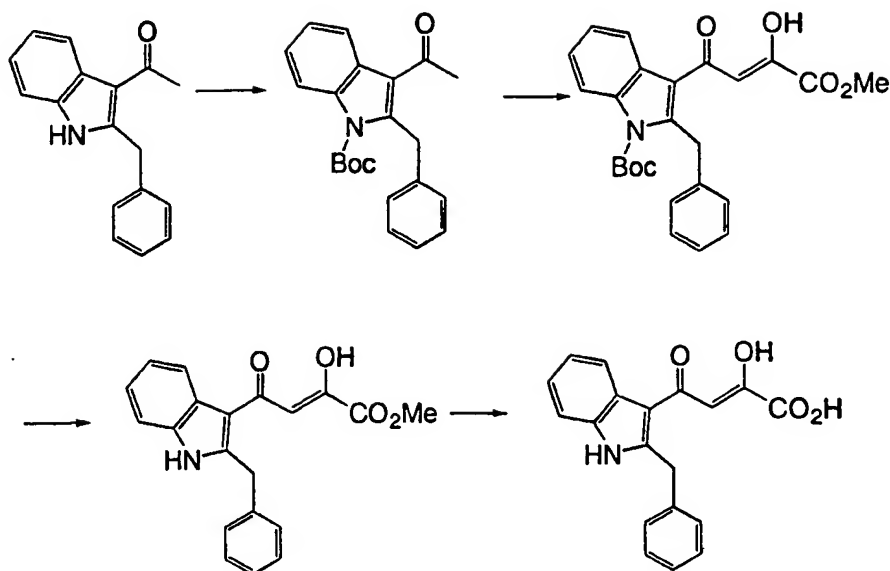
(表 7 - 2)

実施例	N M R 値
7 6	(d ₆ -DMSO) δ : 7.63-7.85(5H, m), 8.29(3H, m), 8.60(1H, s), 9.52(1H, s).
7 7	(d ₆ -DMSO) δ : 7.53-7.55(2H, m), 7.90-7.97(1H, m), 8.08-8.26(3H, m), 8.51-8.59(2H, m), 9.44(1H, s).
7 8	(d ₆ -DMSO) δ : 7.52(1H, s), 7.53(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 8.24(1H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.0Hz), 8.59(1H, s), 8.93(2H, s), 9.47(1H, s).
7 9	(CDCl ₃) δ : 1.13(12H, d, J=7.0Hz), 1.26(6H, J=6.8Hz), 2.94(1H, sept, J=6.8Hz), 4.08(2H, sept, J=7.0Hz), 7.23(5H, m), 8.32(1H, s), 8.43(1H, s), 12.5(2H, brs).
8 0	(d ₆ -DMSO) δ : 7.26-7.30(1H, m), 7.55-7.60(2H, m), 8.00-8.28(4H, m), 9.34(1H, s).
8 1	(d ₆ -DMSO) δ : 5.56(2H, s), 7.24(1H, s), 7.28-7.37(6H, m), 7.79(1H, d, J=9.0Hz), 8.22(1H, d, J=2.4Hz), 9.11(1H, s).
8 2	(d ₆ -DMSO) δ : 5.55(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.4Hz), 7.23(1H, s), 7.35(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.70(1H, d, J=9.0Hz), 8.22(1H, d, J=2.4Hz), 9.10(1H, s).
8 3	(d ₆ -DMSO) δ : 7.36(1H, s), 7.51(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.64-7.71(2H, m), 7.76-7.82(1H, m), 8.05(1H, d, J=8.7Hz), 8.12-8.17(1H, m), 8.22-8.27(2H, m), 8.80(1H, brs), 9.22(1H, s).
8 4	(d ₆ -DMSO) δ : 7.45-7.54(3H, m), 7.65-7.70(3H, m), 7.77-7.82(1H, m), 8.00-8.07(1H, m), 8.12-8.22(3H, m), 9.10(1H, s).

(表 7 - 3)

実施例	化合物 (I h)
7 6	$C_{19}H_{12}F_3N_5O_4S \cdot 0.2H_2O$ として 計算(%) : C, 48.87; H, 2.68; N, 15.00; F, 12.20; S, 6.87. 実測(%) : C, 48.78; H, 2.87; N, 15.00; F, 11.83; S, 6.82.
7 7	$C_{19}H_{11}ClF_3N_5O_4S$ として 計算(%) : C, 45.84; H, 2.23; N, 14.07; Cl, 7.12; F, 11.45; S, 6.44. 実測(%) : C, 45.76; H, 2.51; N, 14.02; Cl, 7.29; F, 11.45; S, 6.46.
7 8	$C_{20}H_{10}ClF_6N_5O_4S$ として 計算(%) : C, 42.45; H, 1.78; N, 12.38; Cl, 6.27; F, 20.15; S, 5.67. 実測(%) : C, 44.40; H, 1.88; N, 12.26; Cl, 6.27; F, 20.37; S, 5.71.
7 9	$C_{27}H_3OCIN_5O_4S$ として 計算(%) : C, 58.32; H, 5.44; N, 12.59; Cl, 6.38; S, 5.77. 実測(%) : C, 58.37; H, 5.45; N, 12.30; Cl, 6.43; S, 5.66.
8 0	$C_{16}H_{10}ClN_5O_4S_2 \cdot 0.25C_4H_8O_2$ として 計算(%) : C, 44.59; H, 2.64; N, 15.29; Cl, 7.74; S, 14.01. 実測(%) : C, 44.55; H, 2.85; N, 15.04; Cl, 7.98; S, 14.06.
8 1	$C_{19}H_{14}ClN_5O_2$ として 計算(%) : C, 60.09; H, 3.72; N, 18.44; Cl, 9.33. 実測(%) : C, 60.06; H, 3.89; N, 18.42; Cl, 9.13.
8 2	$C_{19}H_{13}ClN_5O_2$ として 計算(%) : C, 54.23; H, 3.11; N, 26.63; Cl, 8.42. 実測(%) : C, 54.56; H, 3.37; N, 26.59; Cl, 7.94.
8 3	$C_{19}H_{13}ClN_4O_4S$ として 計算(%) : C, 53.21; H, 3.06; N, 13.06; Cl, 8.27; S, 7.48. 実測(%) : C, 53.43; H, 3.36; N, 12.85; Cl, 8.17; S, 7.40.
8 4	$C_{20}H_{14}ClN_3O_4S \cdot 0.9HCl$ として 計算(%) : C, 52.15; H, 3.26; N, 9.12; Cl, 14.62; S, 6.96. 実測(%) : C, 51.99; H, 3.49; N, 9.08; Cl, 14.34; S, 7.19.

実施例 8 5



(1) 4-(2-ベンジルインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸
メチルエステル

(a) 参考例 1 の 3-アセチル 2-ベンジルインドール (2.70 g, 10.8 mmol) の THF (20 ml) 溶液に氷冷下、4-ジメチルアミノピリジン (122 mg, 1 mmol) を加え、次にジ-*t*-ブチルジカーボネート (2.8 g, 13 mmol) の THF (5 ml) 溶液を滴下した。室温で 1 時間攪拌後、反応液を氷水へ加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、濃縮することにより 3-アセチル-1-*t*-ブトキシカルボニル-2-ベンジルインドール (1.8 g, 収率: 48%) を結晶として得た。

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.40 (9H, s), 2.63 (3H, s), 4.81 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.10-7.46 (5H, m), 7.98-8.10 (2H, m).

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (1.75 g, 5.0 mmol) の THF (50 ml) 溶液に、 -70°C 下、LHMDS-THF 溶液 (6 ml, 6 mmol) を徐々に滴下した。次ぎに混合液を 0°C に加温し、同温度で 1 時間攪拌した。再度、混合液を -70°C に冷却し、シュウ酸ジメチル (709 mg, 6.0 mmol) の THF (6 ml) 溶液を徐々に加えた。反応液を徐々に加温し、 -30°C で 1 時間攪拌した。反応液を過剰の飽和塩化アンモニウム水溶液に注入した。酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去すると、4-(2-ベンジル-1-*t*-ブトキシカルボニル-インドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸

メチルエステルを油状物として得た。

NMR(CDCI₃) δ : 1.45(9H, s), 3.90(3H, s), 4.83(2H, s), 6.85(1H, s), 7.00-7.10(2H, m), 7.15-7.32(3H, m), 7.34-7.46(2H, m), 7.90-8.02(1H, m).

(c) 上記 (b) で得られた化合物(2.1 g, 4.8 mmol)にトリフルオロ酢酸(2 ml)を加え、室温下、2 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、氷水に加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹で洗浄、水洗、乾燥した。溶媒を留去し得られた黄色粉末を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶することにより、標題化合物 0.96 g(収率:60%)を得た。融点:197-199℃(分解)。

NMR(d₆-DMSO) δ : 3.83(3H, s), 4.51(2H, s), 6.86(1H, s), 7.05-7.40(7H, m), 7.44-7.56(1H, m), 7.90-8.04(1H, m), 12.5(1H, brs).

元素分析:C₂₀H₁₇NO₄として

計算値(%):C, 71.63; H, 5.11; N, 4.18.

実測値(%):C, 71.62; H, 5.23; N, 4.22.

(2) 4-(2-ベンジルインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸

上記 (1) のメチルエステル(0.51 g, 1.5 mmol)のジオキサン(20 ml)溶液に 1N 塩酸(15 ml)を加え、1 時間加熱還流し、冷却後生じた結晶を濾取し、水洗した。次に飽和重曹水に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層を 1N 塩酸で pH=4 に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、濃縮することにより黄色粉末を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶すると 0.31 g(収率:64%)の標題化合物を得た。融点:165-167℃

NMR(d₆-DMSO) δ : 4.52(2H, s), 6.90(1H, s), 7.18-7.38(7H, m), 7.44-7.52(1H, m), 7.90-8.00(1H, m), 12.4(1H, brs), 13.8(1H, brs).

元素分析:C₁₉H₁₅NO₄として

計算値(%):C, 71.02; H, 4.70; N, 4.36.

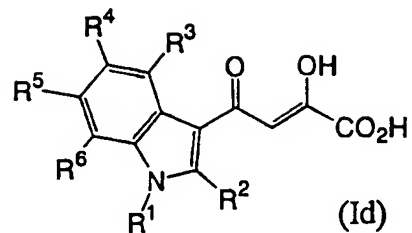
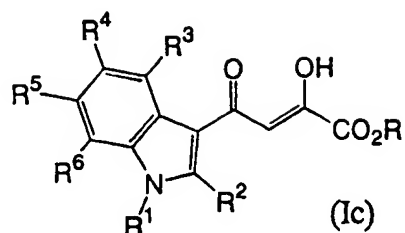
実測値(%):C, 70.97; H, 4.72; N, 4.43.

実施例 86 ~ 90

実施例 85 と同様にして、その他のエステル体 (I c, R = Me) および対応

カルボン酸 (R = H) を合成した。各化合物の構造と物性を以下に示す

(表 8 - 1)



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	再結晶溶媒 / 融点 (°C) エステル体 / カルボン酸 (Ic, R=Me) (Id)
8 6	H	-CH ₂ Ph (4-F)	H	H	H	H	EtOAc-Hex 187-190 EtOAc-Hex 168-170
8 7	H	Ph (2-Cl)	H	Cl	H	H	EtOAc-Hex 224-226 EtOAc-Hex 230-235
8 8	H	Ph (2-F)	H	Cl	H	H	EtOAc-Hex 225-227 EtOAc-Hex 203-208
8 9	H	-COPh	H	Cl	H	H	EtOAc-Hex 207-210 CHCl ₃ 190-193
9 0	H	Bu	H	H	H	H	油状物 トルエン 172-173

(表 8 - 2)

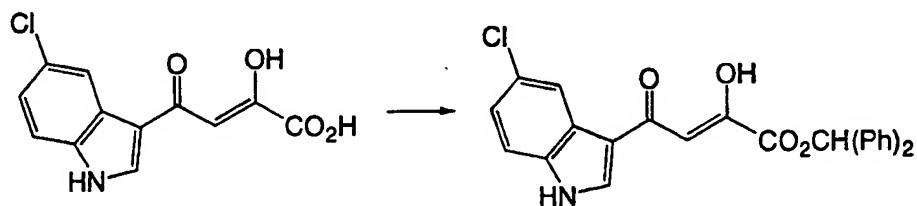
実施例	I c	I d
8 6	(d ₆ -DMSO) δ : 3.84(3H, s), 4.50(2H, s), 6.86(1H, s), 7.18(2H, t, J=9.0Hz), 7.21- 7.40(5H, m), 7.46-7.55(1H, m), 7.92-8.00(1H, m).	(d ₆ -DMSO) δ : 4.50(2H, s), 6.89(1H, s), 7.14(2H, t, J=7.5Hz), 7.20-7.30(2H, m), 7.30-7.38(2H, m), 7.44-7.52(1H, m), 7.86-7.98(1H, m), 12.4(1H, s), 13.9(1H, brs).
8 7	(d ₆ -DMSO) δ : 3.65(3H, S), 5.95(1H, s), 7.36(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.50- 7.80(5H, m), 8.30(1H, d, J=2.0Hz), 12.9(1H, brs).	(d ₆ -DMSO) δ : 5.98(1H, s), 7.35(1H, dd, J=10.2Hz, 1.6Hz), 7.46-7.80(5H, m), 8.29(1H, s), 12.8(1H, s), 13.4(1H, brs).
8 8	(d ₆ -DMSO) δ : 3.67(3H, s), 6.15(1H, s), 7.35(1H, dd, J=7.0Hz, 1.6Hz), 7.40- 7.60(3H, m), 7.62-7.82(2H, m), 8.27(1H, d, J=1.6Hz), 12.9(1H, brs).	(d ₆ -DMSO) δ : 6.15(1H, s), 7.35(1H, dd, J=6.3Hz, 2.4Hz), 7.40-7.58(3H, m), 7.62-7.76(2H, m), 8.24(1H, d, J=1.6Hz), 12.8(1H, s), 13.6(1H, brs).
8 9	(d ₆ -DMSO) δ : 3.77(3H, s), 6.47(1H, s), 7.45(1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz), 7.50- 7.96(6H, m), 8.14(1H, s), 13.2(1H, brs)	(d ₆ -DMSO) δ : 6.56(1H, s), 7.31(1H, dd, J=7.8Hz, 2.1Hz), 7.42-7.54(4H, m), 7.62(1H, t, J=7.8Hz), 7.86(2H, d, J=6.9Hz), 8.12(1H, d, J=2.1Hz), 12.5(1H, s).
9 0	(d ₆ -DMSO) δ : 0.94(3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.49(2H, m), 1.65-1.80(2H, m), 3.12(2H, t, J=7.2Hz), 6.87(1H, s), 7.19- 7.24(2H, m), 7.42-7.47(1H, m), 7.93-7.98(1H, m), 12.3(1H, s), 13.8(1H, brs).	

(表 8-3)

実施例	I c	I d
8 6	$C_{20}H_{16}FNO_4 \cdot 0.2H_2O$ として 計算(%) : C, 67.30; H, 4.63; N, 3.92; F, 5.32. 実測(%) : C, 67.07; H, 4.63; N, 3.81; F, 5.24.	$C_{19}H_{14}FNO_4 \cdot 0.1H_2O$ として 計算(%) : C, 66.90; H, 4.20; N, 4.11; F, 5.57. 実測(%) : C, 66.91; H, 4.21; N, 4.15; F, 5.57.
8 7	$C_{19}H_{13}Cl_2NO_4 \cdot 0.1C_4H_8O_2$ として 計算(%) : C, 58.39; H, 3.49; N, 3.51; Cl, 17.77. 実測(%) : C, 58.08; H, 3.47; N, 3.45; Cl, 17.73.	$C_{18}H_{11}Cl_2NO_4$ として 計算(%) : C, 57.47; H, 2.95; N, 3.72; Cl, 18.85. 実測(%) : C, 57.38; H, 3.02; N, 3.65; Cl, 18.56.
8 8	$C_{19}H_{13}ClFNO_4$ として 計算(%) : C, 61.06; H, 3.51; N, 3.75; Cl, 9.49; F, 5.08. 実測(%) : C, 61.10; H, 3.59; N, 3.73; Cl, 9.26; F, 5.06.	$C_{18}H_{11}ClFNO_4$ として 計算(%) : C, 60.10; H, 3.08; N, 3.82; Cl, 9.86; F, 5.28. 実測(%) : C, 59.66; H, 3.24; N, 3.84; Cl, 9.66; F, 5.12.
8 9	$C_{20}H_{14}ClNO_5$ として 計算(%) : C, 62.59; H, 3.68; N, 3.65; Cl, 9.24. 実測(%) : C, 62.51; H, 3.74; N, 3.69; Cl, 9.15.	$C_{19}H_{12}ClNO_5 \cdot 0.1CHCl_3$ として 計算(%) : C, 60.10; H, 3.20; N, 3.67. 実測(%) : C, 60.23; H, 3.42; N, 3.71.
9 0		$C_{16}H_{17}NO_4$ として 計算(%) : C, 66.89; H, 5.96; N, 4.88. 実測(%) : C, 66.88; H, 5.98; N, 4.92.

実施例 9 1

4-(5-クロロインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 ジフェニルメチルエステル



実施例 1 の 4-(5-クロロインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 (0.69 g, 2.6 mmol) を THF (14 ml) に溶解し、ジフェニルジアゾメタン (0.76 g, 3.9 mmol) を加え、室温下、30 分間攪拌した。さらにジフェニルジアゾメタン (0.25 g, 1.3 mmol) を追加し、室温で 1 時間、次いで 30 分間加熱還流した。溶媒を留去し、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄すると 標題化合物 0.93

g(収率:82%)を得た。

融点:165-168℃(分解)。

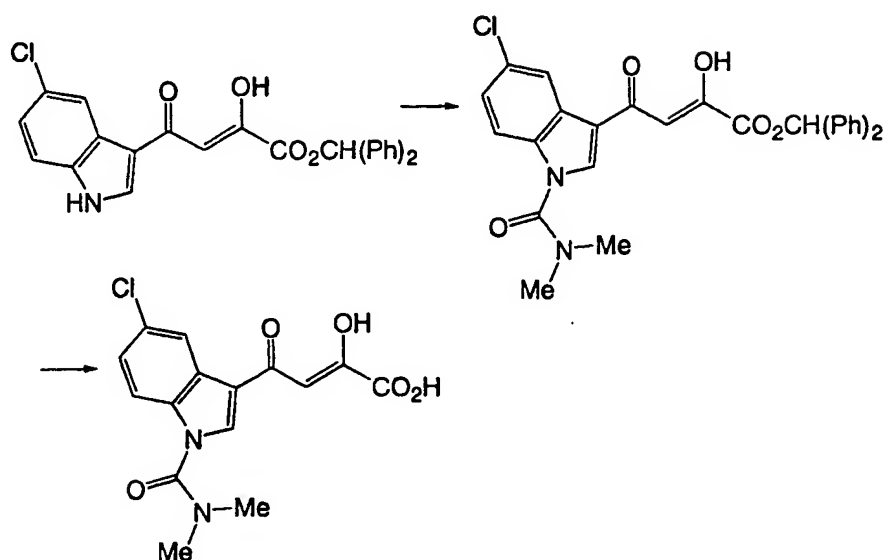
NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.02(1H, s), 7.12(1H, s), 7.28-7.59(12H, m), 8.21(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.87(1H, s), 12.8(1H, brm)。

元素分析: $C_{25}H_{18}ClN_2O_4$ として

計算値(%):C, 69.53; H, 4.20; N, 3.24; Cl, 8.21。

実測値(%):C, 69.60; H, 4.18; N, 3.28; Cl, 8.17。

実施例 9 2



(1) 4-[1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-5-クロロインドール-3-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 ジフェニルメチルエステル

実施例 9 1 のジフェニルメチルエステル(0.432 g, 1 mmol)の THF(5 ml)溶液に氷冷下、水素化ナトリウム(60%, ミネラルオイル)を 88 mg(2.2 mmol)を加え、室温で 30 分間攪拌した。次にジメチルカルバモイルクロリド(110 μ l, 1.2 mmol)を氷冷下加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出、水洗、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をエーテルで結晶化し、濾取、エーテルで洗浄すると 0.39 g(収率:77%)の標題化合物を得た。

融点:178-183(分解)。

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.11(6H, s), 6.88(1H, s), 7.06(1H, s), 7.30-7.52(12H, m), 8.05(1H, s), 8.39(1H, d, $J=1.8$ Hz).

元素分析: $C_{28}H_{23}ClN_2O_5 \cdot 0.4H_2O$ として

計算値(%): C, 65.92; H, 4.70; N, 5.49; Cl, 6.95.

実測値(%): C, 65.90; H, 4.80; N, 5.83; Cl, 6.92.

(2) 4-[1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-5-クロロインドール-3-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸

上記(1)のエステル体(356 mg, 0.7 mmol)のジクロロメタン(3.6 ml)溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸(0.5 ml)を加え、氷冷下 30 分間攪拌した。減圧下に反応液を濃縮し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をエーテルで結晶化した。さらに 95% エタノールから再結晶すると 0.16 g(収率:67%)の標題化合物を得た。

融点: 200-206°C (分解)。

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.06(6H, s), 7.12(1H, brs), 7.42(1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.1Hz), 7.66(1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.28(1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.06(1H, s) 13.8(1H, brs).

元素分析: $C_{15}H_{13}ClN_2O_5$ として

計算値(%): C, 53.50; H, 3.89; N, 8.32; Cl, 10.53.

実測値(%): C, 53.28; H, 3.92; N, 8.25; Cl, 10.34.

実施例 9 3

実施例 9 2 に準じた方法で以下の化合物を合成した。

(1) 4-[5-クロロ-1-(4-フルオロベンゾイル)-インドール-3-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 ジフェニルメチルエステル

融点: 198-200°C (エーテルから再結晶)

NMR($CDCl_3$) δ : 6.77(1H, s), 7.00(1H, s), 7.26-7.46(13H, m), 7.77-7.82(2H, m), 7.98(1H, s), 8.21(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.39(1H, d, $J=2.1$ Hz).

元素分析: $C_{32}H_{21}ClFNO_5$ として

計算値(%): C, 69.38; H, 3.82; N, 2.53; Cl, 6.40; F, 3.43.

実測値(%): C, 69.22; H, 3.91; N, 2.79; Cl, 6.47; F, 3.66.

(2) 4-[5-クロロ-1-(4-フルオロベンゾイル)-インドール-3-イル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸

融点: 213-218°C (酢酸エチルから再結晶)

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.11(1H, s), 7.50(2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.55(1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.4Hz), 7.94-7.99(2H, m), 8.23(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.34(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.86(1H, s).

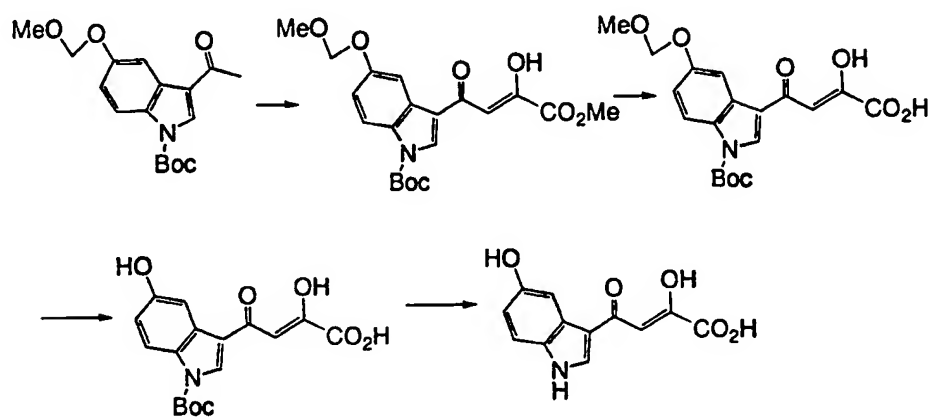
元素分析: $C_{19}H_{11}ClFNO_5$ として

計算値(%): C, 58.72; H, 2.88; N, 3.60; Cl, 9.12; F, 4.89.

実測値(%): C, 58.97; H, 3.10; N, 3.75; Cl, 8.84; F, 5.15.

を得た。

実施例 9 4



(1) 4-(1-(1-ブトキシカルボニル-5-メトキシメチルオキシインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 メチルエステル

参考例 5 の 3-アセチル-1-(1-ブトキシカルボニル-5-メトキシメチルオキシインドール)を用い、実施例 8 5 の方法に準じて標題化合物を得た (収率 76%)。

NMR($CDCl_3$) δ : 1.72(9H, s), 3.53(3H, s), 3.95(3H, s), 5.27(2H, s), 6.91(1H, s), 7.12(1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.6Hz), 8.02-8.07(2H, m), 8.32(1H, s).

(2) 4-(1-(1-ブトキシカルボニル-5-メトキシメチルオキシインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸

上記 (1) のエステル体 (0.345 g, 0.85 mmol) をジオキサン (7 ml) に溶解し、

1N 水酸化リチウム (1.7 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。減圧下、室温でジオキサンを留去し、得られた残渣を水に溶解した。酢酸エチルで 2 回洗浄し、水層に 1N 塩酸 (1.7 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し、0.28 g (収率: 84%) の標題化合物を得た。融点: 165-170°C (分解)

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.67 (9H, s), 3.42 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.6Hz), 7.95 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.86 (1H, s).

(3) 4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-5-ヒドロキシインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸

上記 (2) のカルボン酸 (0.25 g, 0.64 mmol) の THF (3 ml) とイソプロピルアルコール (1.5 ml) 溶液に濃塩酸 (0.25 ml) を加え、室温下、16 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、得られた結晶を酢酸エチルから再結晶することにより標題化合物 0.12 g (収率: 43%) を得た。融点: 210-214°C (分解)。

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.66 (9H, s), 1.99 (3H, s), 4.02 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.6Hz), 7.10 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.76 (1H, s), 9.50 (1H, s).

元素分析: $C_{17}H_{17}NO_7$ $C_{17}H_{17}O_7$ として

計算値 (%): C, 57.93; H, 5.79; N, 3.22.

実測値 (%): C, 57.86; H, 5.76; N, 3.45.

(4) 2-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシインドール-3-イル)-4-オキソ-2-ブテン酸

上記 (3) の 4-(1-*t*-ブトキシカルボニル-5-ヒドロキシインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 (0.2 g, 0.45 mmol) をトリフルオロ酢酸 (4 ml) に加え、室温下、3.5 時間攪拌した。減圧下に反応液を濃縮し、得られた残渣を重曹水に溶解した。水層を酢酸エチルで 2 回洗浄後、塩酸で pH=3 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、得られた結晶をエタノールで再結晶することにより 70 mg (収率: 49%) の標題化合物を

得た。融点:220-225℃(分解)。

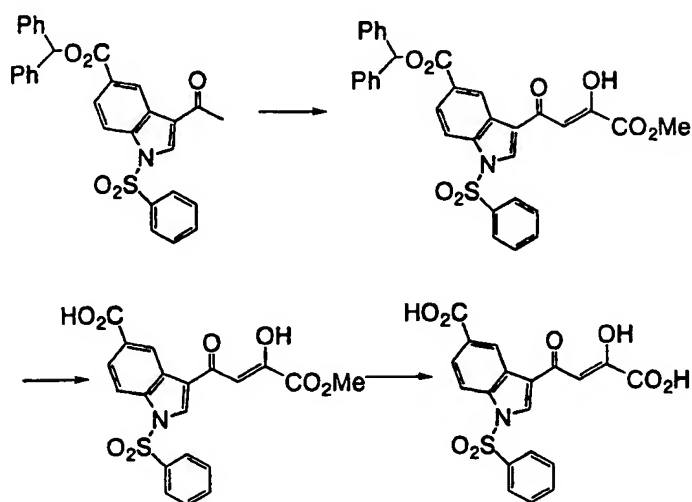
NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.75(1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.95(1H, s), 7.20(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.56(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 9.15(1H, brm), 12.2(1H, s)。

元素分析: $C_{17}H_9NO_5$ として

計算値(%):C, 58.30; H, 3.67; N, 5.67.

実測値(%):C, 58.20; H, 3.85; N, 5.84.

実施例 9 5



(1) 4-(1-ベンゼンスルホニル-5-カルボキシインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 メチルエステル

(a) 参考例 2 の 3-アセチル-1-ベンゼンスルホニルインドール-5-カルボン酸ジフェニルメチルエステルを用い、実施例 8 5 に準じた方法で 4-(1-ベンゼンスルホニル-5-ジフェニルメチルオキシカルボニルインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 メチルエステルを得た。

NMR($CDCl_3$) δ : 3.97(3H, s), 6.93(1H, s), 7.15(1H, s), 7.26-7.67(13H, m), 7.96-7.99(2H, m), 8.04(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.20(1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.8Hz), 8.39(1H, s), 9.13(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。

(b) 上記化合物(237 mg, 0.4 mmol)とアニソール(86 mg, 0.8 mmol)のジクロロ

メタン (2.4 ml) 溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (0.3 ml) を加え、次いで室温で1時間攪拌した。減圧下に反応液を濃縮し、残渣をエーテルで洗浄して125 mg (収率: 73%) の標題化合物 (1) を得た。融点: 222-232℃ (分解)。

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.89 (3H, s), 7.38 (1H, s), 7.63-8.28 (7H, m), 8.90 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 9.42 (1H, s)。

元素分析: $C_{20}H_{15}NO_3S$ として

計算値 (%): C, 55.94; H, 3.52; N, 3.26; S, 7.47。

実測値 (%): C, 55.97; H, 3.74; N, 3.37; S, 7.32。

(2) 4-(1-ベンゼンスルホニル-5-カルボキシインドール-3-イル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸

上記 (1) のエステル体から、実施例 23 に準じた方法で標題化合物を得た。融点: 224-228℃ (分解)。

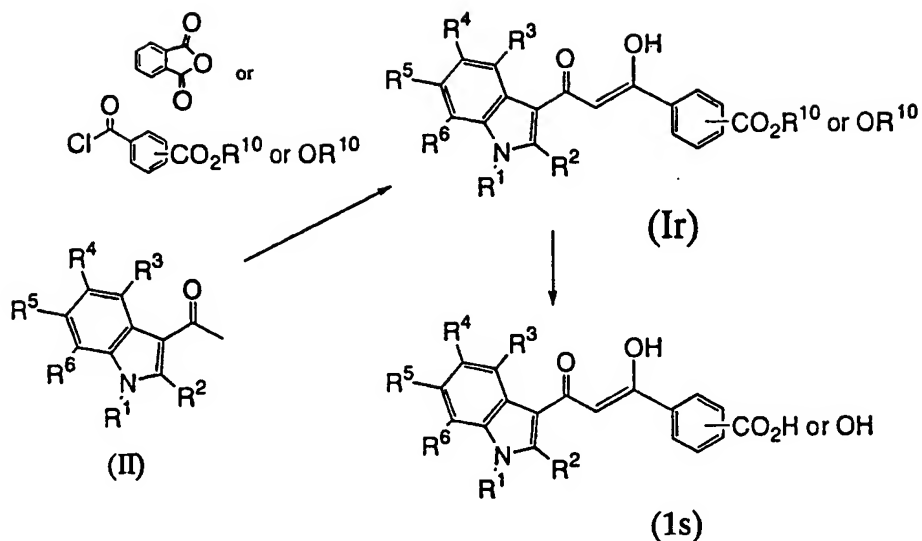
NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.31 (1H, s), 7.65-7.82 (4H, m), 8.03 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 1.8 Hz), 8.13 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.89 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.35 (1H, s)。

元素分析: $C_{19}H_{13}NO_6S \cdot 0.15H_2O$ として

計算値 (%): C, 54.59; H, 3.21; N, 3.35; S, 7.67。

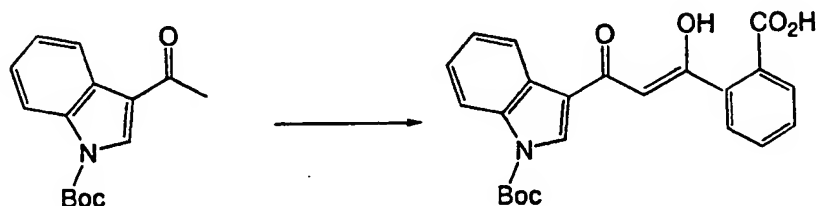
実測値 (%): C, 54.85; H, 3.53; N, 3.45; S, 7.53。

実施例 96 ~ 101 の化合物は、以下の反応ルートにより合成した。



実施例 9 6

1-(1-*t*-ブトキシカルボニルインドール-3-イル)-3-(1-カルボキシフェニル)-
3-ヒドロキシプロペン-1-オン



3-アセチル-1-*t*-ブトキシカルボニルインドール (777 mg, 3 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、 -78°C に冷却した。次いで LHMDS-THF 溶液 (3.6 ml, 3.6 mmol) を加えた。徐々に室温に戻し、再度 -78°C に冷却し、無水フタル酸 (525 mg, 3.6 mmol) を加えた。反応液を室温に戻し、氷水を加えた。1N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物を酢酸エチル-*n*-ヘキサンで結晶化させると 362 mg (収率: 30%) の標題化合物を得た。

NMR(CDCl_3) δ : 1.68 (9H, s), 6.99 (1H, s), 7.20-7.50 (2H, m), 7.50-7.88 (4H, m), 7.94-8.38 (2H, m), 8.60-8.80 (1H, m), 13.2 (1H, brs).

融点: $138-141^{\circ}\text{C}$.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.11 (1H, s), 7.51-7.87 (7H, m), 8.05-8.21 (5H, m), 8.94 (1H, s), 10.3 (1H, brs).

元素分析: $C_{23}H_{21}NO_6$ 0.3H₂O として

計算値(%): C, 66.92; H, 5.27; N, 3.39.

実測値(%): C, 66.81; H, 5.31; N, 3.43.

実施例 9 7

実施例 9 6 に準じて、1-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-3-イル)-3-(1-カルボキシフェニル)-3-ヒドロキシ-プロペン-1-オンを得た。

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.10 (1H, s), 7.49-8.25 (11H, m), 9.02 (1H, s), 9.23 (1H, s), 13.2 (1H, brs).

元素分析: $C_{26}H_{16}ClNO_6S$ として

計算値(%): C, 59.82; H, 3.35; N, 2.91; Cl, 7.36; S, 6.65.

実測値(%): C, 59.89; H, 3.51; N, 2.88; Cl, 7.22; S, 6.73.

実施例 9 8

1-(インドール-3-イル)-3-(1-カルボキシキシフェニル)-3-ヒドロキシ-プロペン-1-オン

実施例 9 6 の 1-(1-*t*-ブトキシカルボニルインドール-3-イル)-3-(1-カルボキシフェニル)-3-ヒドロキシ-プロペン-1-オンを塩酸で加水分解することにより、標題化合物を得た。

融点: 175-177°C (分解)

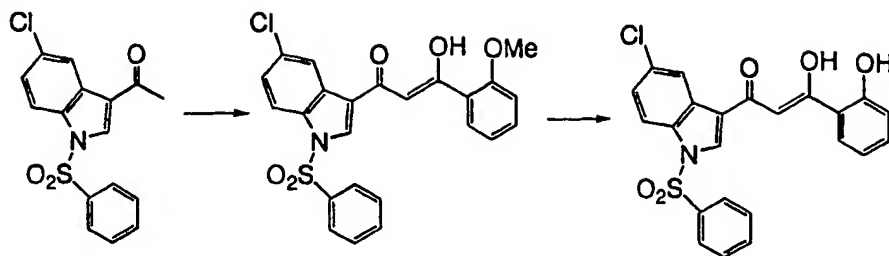
NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.73 (1H, s), 7.16-7.32 (2H, m), 7.40-7.86 (5H, m), 7.88-8.28 (1H, m), 8.34-8.60 (1H, m), 11.8-12.3 (1H, brs), 12.5 (1H, brs).

元素分析: $C_{18}H_{13}NO_4$ として

計算値(%): C, 70.35; H, 4.26; N, 4.56.

実測値(%): C, 70.21; H, 4.43; N, 4.58.

実施例 9 9



(1) 1-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-3-イル)-3-(2-メトキシフェニル)-プロパン-1, 3-ジオン

3-アセチル-1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール (500 mg, 1.5 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、 -78°C に冷却した。次いで LHMDS-THF 溶液 (1.8 ml, 1.8 mmol) を加えた。徐々に 0°C に昇温し、再度 -78°C に冷却し、2-メトキシベンゾイルクロリド (310 mg, 1.8 mmol) を加えた。反応液を室温に戻し、30 分後に氷水を加え、6N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-*n*-ヘキサン (1:2 v/v) で溶出した。目的物の画分を濃縮すると 160 mg (収率: 23%) の泡末状の標題化合物を得た。

NMR(CDCl_3) δ : 4.04 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.02 (13H, m).

(2) 1-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシフェニル)-プロパン-1-オン

上記 (1) 化合物 (0.1 g, 0.2 mmol) をクロロホルム (3 ml) にヨードトリメチルシラン (1 ml, 7 mmol) を加え、 40°C で 4 時間攪拌した。冷却後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、さらに重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後留去した。得られた結晶を濾取し、次いで酢酸エチル-イソプロピルエーテルで洗浄し、THF から再結晶すると 23 mg (収率: 24%) の標題化合物を得た。

融点: $241-244^{\circ}\text{C}$ 。

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.11 (1H, s), 7.51-7.87 (7H, m), 8.05-8.21 (5H, m), 8.94 (1H, s), 10.3 (1H, brs).

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5\text{S}$ $0.5\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ として

計算値(%): C, 61.29; H, 4.11; N, 2.86; Cl, 7.23; S, 6.54.

実測値(%) : C, 61.48; H, 3.94; N, 3.20; Cl, 7.42; S, 6.77.

実施例 100

1-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-3-イル)-3-(3-カルボキシフェニル)-3-ヒドロキシ-プロペン-1-オン

実施例 99 に準じて、3-アセチル-1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドールに 3-メトキシカルボニルベンゾイルクロリドを反応させた後、塩酸で加水分解することにより、標題化合物を得た。

融点: 245-255°C (分解)

NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.80 (1H, brs), 7.40-7.80 (6H, m), 8.00-8.60 (6H, m), 9.60 (1H, brs).

元素分析: $C_{24}H_{16}ClNO_6S \cdot H_2O$ 0.5 $C_4H_8O_2$ として

計算値(%) : C, 57.51; H, 3.90; N, 2.58; Cl, 6.53; S, 5.90.

実測値(%) : C, 57.36; H, 3.56; N, 2.70; Cl, 6.32; S, 5.74.

実施例 101

1-(5-クロロインドール-3-イル)-3-(3-カルボキシフェニル)-3-ヒドロキシ-プロペン-1-オン

実施例 100 のカルボン酸をエステル化して得られる 1-(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-3-イル)-3-(3-メトキシカルボニルフェニル)-3-ヒドロキシ-プロペン-1-オンをメタノール中、水酸化リチウムで加水分解して標題化合物を得た。

融点: >270°C (分解)

NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.60 (1H, brs), 7.00-7.60 (4H, m), 8.10-8.70 (5H, m), 11.9 (1H, brs).

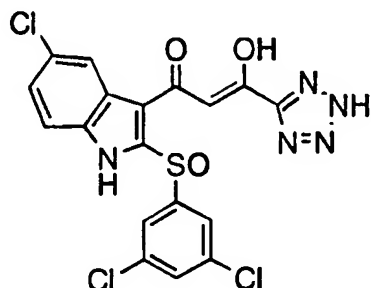
元素分析: $C_{18}H_{12}ClNO_4 \cdot 3.3H_2O$ として

計算値(%) : C, 53.88; H, 4.67; N, 3.49; Cl, 8.84.

実測値(%) : C, 53.96; H, 4.09; N, 3.44; Cl, 7.68.

実施例 102

1-(5-クロロインドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3,5-ジクロロフェニルスルフェニル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロペノン



1-(5-クロロインドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3,5-ジクロロフェニルスルチオ)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロペノン (0.03 g, 0.064 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、オゾン (0.068 g) の水 (0.2 ml) 溶液を滴下した。室温で 18 時間攪拌後、減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエーテルで結晶化させ、酢酸エチルから再結晶すると標題化合物が得られた。

融点: 200-204°C (分解) 再結晶溶媒: EtOAc

元素分析: $C_{18}H_{10}Cl_3N_5O_3S \cdot H_2O$ として

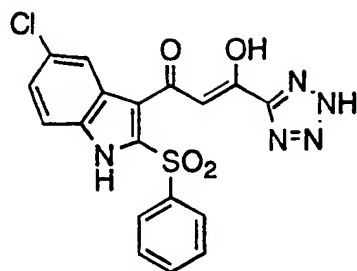
計算値 (%): C, 43.17; H, 2.42; N, 13.99; Cl, 21.24; S, 6.40.

実測値 (%): C, 43.04; H, 2.66; N, 13.85; Cl, 20.74; S, 6.36.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.13 (1H, s), 7.45 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.1 Hz), 7.67 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.84 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.97 (2H, d, 1.8 Hz), 7.99 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 13.5 (1H, s).

実施例 103

2-ベンゼンスルホンイル-1-(5-クロロインドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロペノン



(1) 2H-テトラゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (1.15 g) をジクロロメタン (12 ml) に溶解し、ジヒドロピラン (1.02 g) とピリジニウムパラトルエンスルホナート (0.1 g) を加え、室温下、2 時間攪拌した。反応液を重曹水に加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、油状物として 1-テトラピラニル-1H-テトラゾール-5-カルボン酸 エチルエステルと 2-テトラピラニル-2H-テトラゾール-5-カルボン酸 エチルエステルの混合物を得た。

(2) 参考例 9 で得られた 3-アセチル-5-クロロ-2-ベンゼンスルホニル-インドール (0.167 g, 0.5 mmol) と上記 (1) で得られた混合物 (0.25 g, 0.65 mmol) を実施例 67 の方法に準じて反応させ、標題化合物を得た。

融点: 219-222°C (分解) 再結晶溶媒: EtOAc

元素分析: $C_{18}H_{12}ClN_5O_4S$ 0.3 $C_4H_8O_2$ として

計算値 (%): C, 50.54; H, 3.18; N, 15.35; Cl, 7.77; S, 7.03.

実測値 (%): C, 50.64; H, 3.49; N, 15.11; Cl, 7.56; S, 6.81.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.29 (1H, s), 7.47-7.78 (5H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.08-8.14 (2H, m), 13.7 (1H, s).

実施例 104

1-(5-クロロインドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロペノン マグネシウム塩

実施例 67 (2) で得られた 1-(5-クロロインドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロペノンを 2 当量の 1N-水酸化ナトリウムで処理すると水溶液が得られる。これに過剰の塩化マグネシウム水溶液を加え、得られた沈殿物を濾取し、エタノールから再結晶すると標題化合物が得られた。

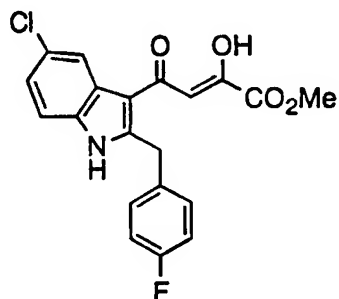
元素分析: $C_{12}H_6ClMgN_5O_2 \cdot 2H_2O$ として

計算値(%): C, 41.42; H, 2.90; N, 20.12; Cl, 10.19; Mg, 6.98.

実測値(%): C, 42.88; H, 2.97; N, 20.74; Cl, 10.37; Mg, 6.87.

上記実施例に準じて、実施例 105～136 の化合物を合成した。構造と物性を以下に示す。

実施例 105



融点: 235-238°C 再結晶溶媒: EtOAc-THF

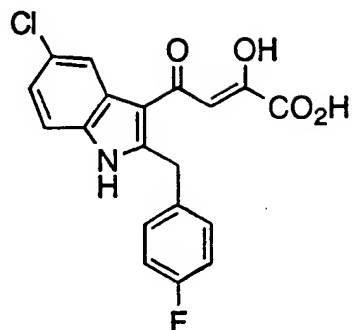
元素分析: $C_{20}H_{15}ClFNO_4$ として

計算値(%): C, 61.95; H, 3.90; N, 3.61; Cl, 9.14, F; 4.90.

実測値(%): C, 61.57; H, 3.95; N, 3.61; Cl, 8.90, F; 4.70.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.84(3H, s), 4.49(2H, s), 6.74(1H, s), 7.16(2H, t, J=8.7Hz), 7.25-7.34(3H, m), 7.51(1H, d, J=8.7Hz), 7.99(1H, d, J=2.1Hz), 12.6(1H, s).

実施例 106



融点:185-190℃ 再結晶溶媒:EtOAc-THF

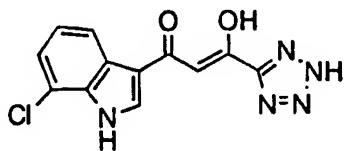
元素分析: $C_{19}H_{13}ClFNO_4$ 0.2 $C_4H_8O_2$ 0.2 C_4H_8O として

計算値(%):C, 60.70; H, 4.24; N, 3.31; Cl, 8.37; F, 4.49.

実測値(%):C, 60.68; H, 4.34; N, 3.28; Cl, 8.16; F, 4.37.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 4.49 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.15 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.24-7.36 (3H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 13.5-14.0 (1H, brs).

実施例 107



融点:>250℃ 再結晶溶媒:EtOAc-Et₂O

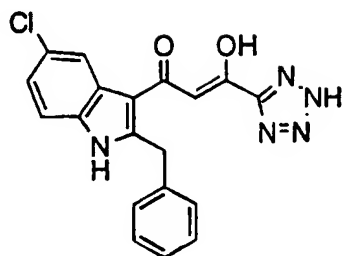
元素分析: $C_{12}H_8ClN_5O_2$ 0.25 $C_4H_8O_2$ として

計算値(%):C, 50.03; H, 3.15; N, 22.79; Cl, 11.54.

実測値(%):C, 50.00; H, 3.20; N, 23.07; Cl, 11.23.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.24-7.41 (3H, m), 8.20 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.86 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 12.8 (1H, s).

実施例 108



融点: 237-239 再結晶溶媒: THF-CHCl₃

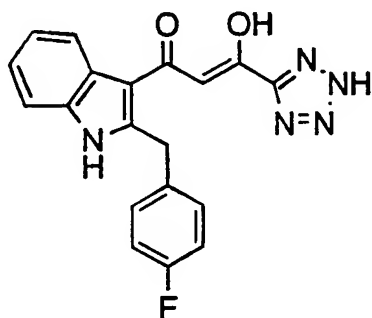
元素分析: C₁₉H₁₄ClN₅O₂ 0.075CHCl₃ として

計算値(%): C, 58.93; H, 3.65; N, 18.01; Cl, 11.17.

実測値(%): C, 58.58; H, 3.76; N, 17.93; Cl, 11.25.

NMR(d₆-DMSO) δ : 4.54(2H, s), 7.02(1H, s), 7.21-7.33(6H, m), 7.52(1H, d, J=8.4Hz), 8.02(1H, d, J=1.8Hz), 12.6(1H, s).

実施例 109



融点: 216-218 再結晶溶媒: CHCl₃

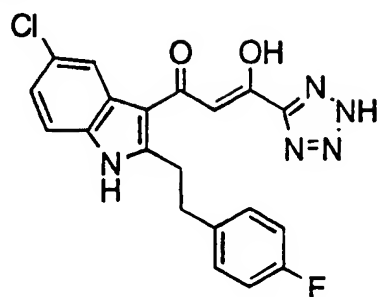
元素分析: C₁₉H₁₄FN₅O₂ 0.01CHCl₃ 0.25H₂O として

計算値(%): C, 61.87; H, 3.96; N, 18.98; F, 5.15.

実測値(%): C, 61.88; H, 3.89; N, 19.05; F, 5.00.

NMR(d₆-DMSO) δ : 4.54(2H, s), 7.11(1H, s), 7.12-7.18(2H, m), 7.25-7.31(2H, m), 7.33-7.39(2H, m), 7.49-7.52(1H, m), 7.98-8.01(1H, m), 12.4(1H, s).

実施例 1 1 0



融点: 205-207℃ 再結晶溶媒: Et₂O

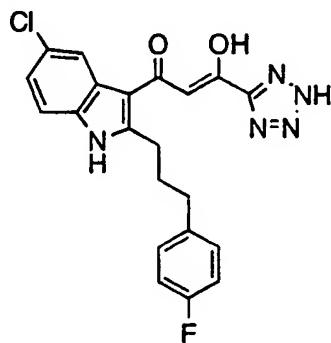
元素分析: C₂₀H₁₅ClFN₅O₂ 0.2C₄H₁₀O 0.2H₂O として

計算値(%): C, 58.07; H, 4.08; N, 16.28; Cl, 8.24; F, 4.42.

実測値(%): C, 58.00; H, 4.25; N, 16.22; Cl, 8.08; F, 4.28.

NMR(d₆-DMSO) δ : 3.03-3.10 (2H, m), 3.37-3.44 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.11 (2H, t, J=8.7Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.1Hz), 7.30-7.36 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.6Hz), 8.00 (1H, d, J=2.1Hz), 12.5 (1H, s).

実施例 1 1 1



融点: 181-182℃ (分解) 再結晶溶媒: MeOH-Et₂O

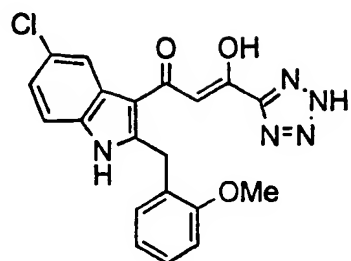
元素分析: C₂₁H₁₇ClFN₅O₂ 0.4CH₄O として

計算値(%): C, 58.59; H, 4.27; N, 15.97; Cl, 8.08; F, 4.33.

実測値(%): C, 58.39; H, 4.29; N, 16.15; Cl, 8.36; F, 4.31.

NMR(d₆-DMSO) δ : 2.07 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=7.2Hz), 3.18 (2H, t, J=7.0Hz), 6.98 (1H, s), 7.04-7.33 (5H, m), 7.49 (1H, d, J=8.6Hz), 8.00 (1H, s), 12.5 (1H, s).

実施例 1 1 2



融点: 245℃ (分解) 再結晶溶媒: EtOAc-Et₂O

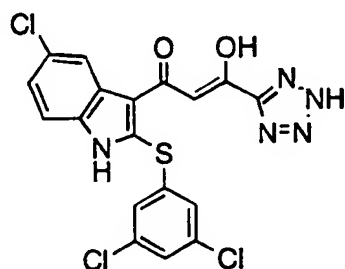
元素分析: C₂₀H₁₆ClN₃O₃ として

計算値(%): C, 58.61; H, 3.93; N, 17.09; Cl, 8.65.

実測値(%): C, 58.36; H, 4.30; N, 16.75; Cl, 8.15.

NMR(d₆-DMSO) δ : 3.86(3H, s), 4.47(2H, s), 6.83-6.93(3H, m), 7.06(1H, d, J=8.4Hz), 7.23-7.31(2H, m), 7.51(1H, d, J=8.6Hz), 8.07(1H, s), 12.3(1H, s).

実施例 1 1 3



融点: 225-227℃ (分解) 再結晶溶媒: EtOAc

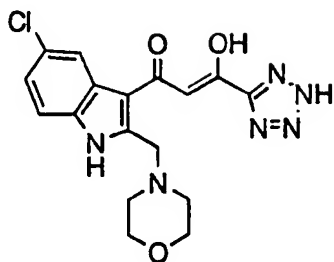
元素分析: C₁₈H₁₀Cl₃N₃O₂S 0.2C₄H₈O₂ として

計算値(%): C, 46.62; H, 2.41; N, 14.46; Cl, 21.96; S, 6.62.

実測値(%): C, 46.36; H, 2.66; N, 14.52; Cl, 21.64; S, 6.56.

NMR(d₆-DMSO) δ : 7.06-7.10(1H, m), 7.32-7.70(6H, m), 8.15(1H, d, J=1.8Hz), 12.7(1H, s).

実施例 1 1 4



融点: 250-255℃ (分解) 再結晶溶媒: EtOAc

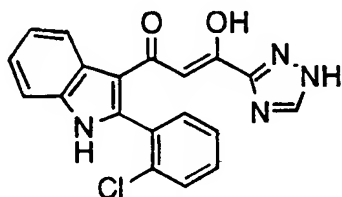
元素分析: $C_{17}H_{17}ClN_6O_3 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値(%): C, 52.03; H, 4.47; N, 21.42; Cl, 9.03.

実測値(%): C, 52.07; H, 4.56; N, 21.27; Cl, 8.98.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 2.69(2H, brm), 3.69(2H, brm), 4.15(2H, s), 7.30(1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.1Hz), 7.38(1H, brs), 7.56(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.08(1H, d, $J=2.1$ Hz), 12.6(1H, brs).

実施例 1 1 5



融点: 166-169 再結晶溶媒: EtOAc-Et₂O

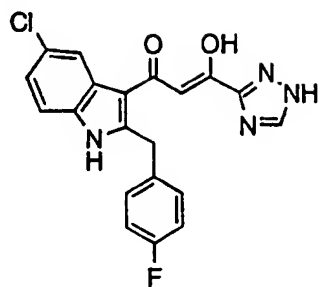
元素分析: $C_{19}H_{13}ClN_4O_2 \cdot 0.5C_4H_{10}O \cdot 0.2H_2O$ として

計算値(%): C, 62.21; H, 4.57; N, 13.82; Cl, 8.74.

実測値(%): C, 62.28; H, 4.52; N, 13.80; Cl, 8.79.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.37(1H, s), 7.29-7.31(2H, m), 7.48-7.73(5H, m), 8.22-8.26(1H, m), 8.48(1H, brs), 12.5(1H, brs), 14.6(1H, brs).

実施例 1 1 6



融点:134-138 再結晶溶媒:EtOAc-Hex

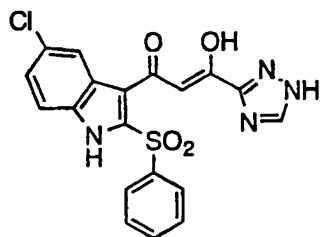
元素分析: $C_{20}H_{14}ClFN_4O_2$ 0.25 $C_4H_8O_2$ 0.25 H_2O として

計算値(%):C, 59.58; H, 3.93; N, 13.23; Cl, 8.37; F, 4.49.

実測値(%):C, 59.72; H, 3.83; N, 13.23; Cl, 8.43; F, 4.48.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 4.51(2H, s), 7.00(1H, s), 7.12-7.18(2H, m), 7.26(1H, dd, $J=8.7$ Hz, 1.8Hz), 7.35-7.40(2H, m), 7.50(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.95(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.76(1H, brs), 12.4(1H, brs), 14.7(1H, brs).

実施例 1 1 7



融点:185-187℃ (分解) 再結晶溶媒:EtOAc

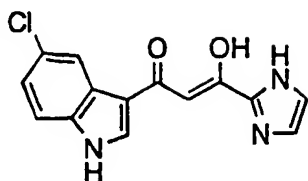
元素分析: $C_{19}H_{13}ClN_4O_4S$ 0.2 H_2O として

計算値(%):C, 52.77; H, 3.12; N, 12.96; Cl, 8.20; S, 7.41.

実測値(%):C, 52.81; H, 3.32; N, 12.86; Cl, 7.99; S, 7.33.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.22(1H, s), 7.48(1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.1Hz), 7.60-7.77(4H, m), 7.99(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.08-8.14(2H, m), 8.82(1H, brs), 13.6(1H, brs).

実施例 1 1 8



融点: 272-276 再結晶溶媒: EtOAc

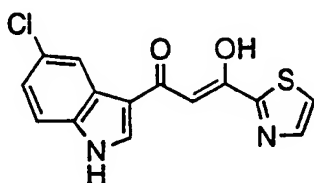
元素分析: $C_{14}H_{10}ClN_3O_2$ として

計算値(%): C, 58.45; H, 3.50; N, 14.61; Cl, 12.32.

実測値(%): C, 58.40; H, 3.50; N, 14.44; Cl, 12.11.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.02-7.47(4H, m), 7.54(1H, s), 8.14(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.58(1H, s), 12.3(1H, brs), 13.2(1H, brs).

実施例 1 1 9



融点: 226-227 再結晶溶媒: MeOH

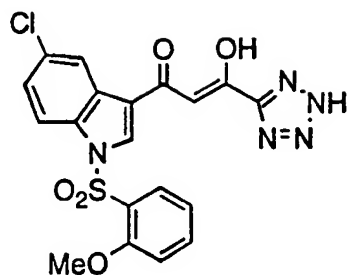
元素分析: $C_{14}H_9ClN_2O_2S$ として

計算値(%): C, 55.18; H, 2.98; N, 9.19; Cl, 11.63; S, 10.52.

実測値(%): C, 55.07; H, 3.02; N, 9.09; Cl, 11.39; S, 10.64.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.18(1H, s), 7.29(1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.1Hz), 7.54(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.13(2H, m), 8.17(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.76(1H, s), 12.3(1H, brs).

実施例 1 2 0



融点: 239℃ (分解) 再結晶溶媒: MeOH

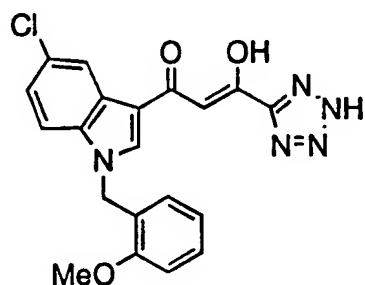
元素分析: $C_{19}H_{14}ClN_5O_5S \cdot 0.4CH_4O \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%): C, 48.37; H, 3.47; N, 14.54; Cl, 7.36; S, 6.66.

実測値(%): C, 48.15; H, 3.26; N, 14.74; Cl, 7.42; S, 6.92.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.73(3H, m), 7.20-7.49(3H, m), 7.63(1H, s), 7.69-7.81(2H, m), 8.15-8.28(2H, m), 9.27(1H, s).

実施例 1 2 1



融点: 256℃ (分解) 再結晶溶媒: EtOAc

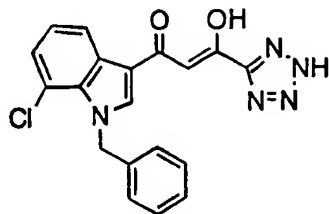
元素分析: $C_{20}H_{16}ClN_5O_3 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値(%): C, 57.85; H, 4.03; N, 16.87; Cl, 8.54.

実測値(%): C, 57.85; H, 4.16; N, 17.02; Cl, 8.25.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.85(3H, s), 5.49(2H, s), 6.87-7.36(6H, m), 7.69(1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.21(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.95(1H, s).

実施例 1 2 2



融点: 252℃ (分解) 再結晶溶媒: EtOAc

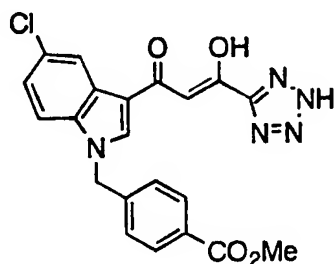
元素分析: $C_{19}H_{14}ClN_5O_2$ 0.1 $C_4H_8O_2$ として

計算値(%): C, 59.96; H, 3.84; N, 18.02; Cl, 9.12.

実測値(%): C, 59.64; H, 3.75; N, 18.07; Cl, 8.99.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 5.89(2H, s), 7.09-7.35(7H, m), 8.29-8.33(1H, m), 9.12(1H, s).

実施例 1 2 3



融点: 244-245℃ 再結晶溶媒: EtOAc

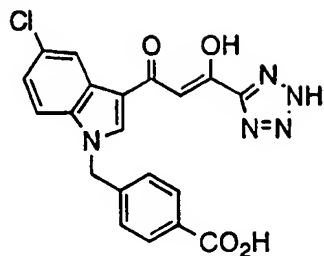
元素分析: $C_{21}H_{16}ClN_5O_4$ として

計算値(%): C, 57.61; H, 3.68; N, 16.00; Cl, 8.10.

実測値(%): C, 57.34; H, 3.71; N, 15.80; Cl, 7.94.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.83(3H, s), 5.67(2H, s), 7.24(1H, s), 7.34(1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.1Hz), 7.46(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.65(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.94(2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.23(1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.12(1H, s).

実施例 1 2 4



融点: 282-284℃ 再結晶溶媒: EtOAc

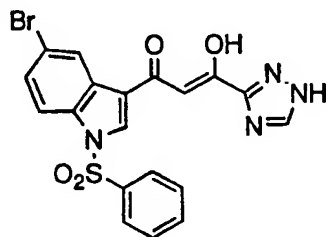
元素分析: $C_{20}H_{14}ClN_5O_4$, $0.3C_4H_8O$, $0.3H_2O$ として

計算値(%): C, 55.87; H, 3.81; N, 15.22; Cl, 7.71.

実測値(%): C, 55.87; H, 3.56; N, 14.89; Cl, 8.09.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 5.60 (2H, s), 7.25 (1H, dd, $J=9.3$ Hz, 2.1Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.90 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.86-7.92 (1H, m), 8.64 (1H, s).

実施例 1 2 5



融点: 290-295℃ (分解) 再結晶溶媒: EtOAc

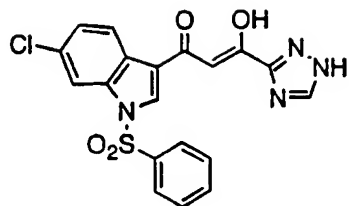
元素分析: $C_{19}H_{13}BrN_4O_4S$ として

計算値(%): C, 48.22; H, 2.77; N, 11.96; Br, 16.88; S, 6.77.

実測値(%): C, 48.39; H, 3.04; N, 11.96; Br, 16.75; S, 6.84.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.35 (1H, s), 7.60-7.83 (4H, m), 7.99 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.22-8.25 (2H, m), 8.42 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.75 (1H, brs), 9.20 (1H, s).

実施例 1 2 6



融点: 265-270℃ 再結晶溶媒: EtOAc-THF

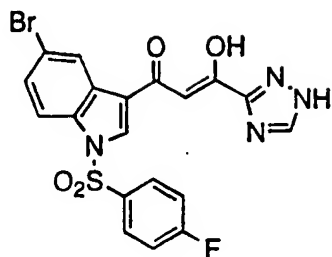
元素分析: $C_{19}H_{13}ClN_4O_4S$ として

計算値(%): C, 53.21; H, 3.06; N, 13.06; Cl, 8.27; S, 7.48.

実測値(%): C, 53.25; H, 3.24; N, 13.07; Cl, 8.07; S, 7.43.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.35 (1H, s), 7.46-8.29 (8H, m), 8.80 (1H, brs), 9.19 (1H, s).

実施例 1 2 7



融点: 266-270℃ 再結晶溶媒: EtOAc

元素分析: $C_{19}H_{12}BrFN_4O_4S$ として

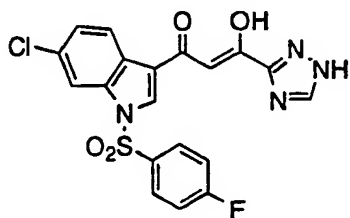
計算値(%): C, 46.45; H, 2.46; N, 11.40; Br, 16.26; F, 3.87; S, 6.53.

実測値(%): C, 46.36; H, 2.59; N, 11.50; Br, 16.45; F, 3.86; S, 6.55.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.34 (1H, s), 7.49-7.65 (3H, m), 8.01 (1H, d, $J=9.2$ Hz),

8.32-8.44 (3H, m), 8.55 (1H, brs), 9.19 (1H, s).

実施例 1 2 8



融点: 293-298 (分解)℃ 再結晶溶媒: THF

元素分析: $C_{19}H_{12}ClFN_4O_4S$ として

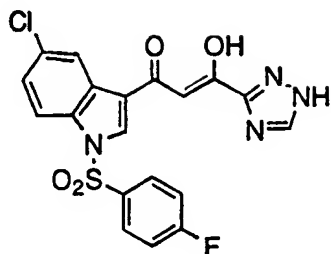
計算値(%): C, 51.07; H, 2.71; N, 12.54; Cl, 7.93; F, 4.25; S, 7.18.

実測値(%): C, 51.03; H, 2.82; N, 12.67; Cl, 7.81; F, 4.30; S, 7.11.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.34 (1H, s), 7.47-7.57 (3H, m), 8.04 (1H, d, $J=1.5$ Hz),

8.27 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.38-8.43 (2H, m), 8.74 (1H, brs), 9.18 (1H, s).

実施例 1 2 9



融点: 262-263 再結晶溶媒: EtOAc

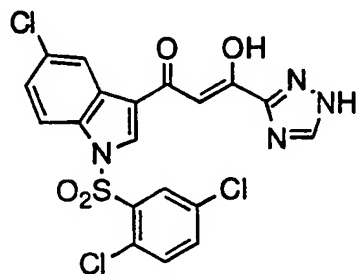
元素分析: $C_{19}H_{12}ClFN_4O_4S \cdot 0.4H_2O$ として

計算値(%): C, 50.26; H, 2.84; N, 12.34; Cl, 7.81; F, 4.18; S, 7.06.

実測値(%): C, 49.98; H, 2.65; N, 12.07; Cl, 8.04; F, 4.12; S, 7.38.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.35(1H, s), 7.50-7.56(3H, m), 8.06(1H, d, $J=9.0$ Hz),
8.27-8.38(3H, m), 8.83(1H, s), 9.20(1H, s), 14.7(1H, s)

実施例 1 3 0



融点: 301-302 再結晶溶媒: EtOAc

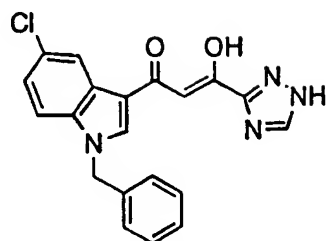
元素分析: $C_{19}H_{11}Cl_3N_4O_4S$ として

計算値(%): C, 45.85; H, 2.23; N, 11.26; Cl, 21.37; S, 6.44.

実測値(%): C, 46.05; H, 2.30; N, 11.13; Cl, 21.06; S, 6.41.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.31(1H, brs), 7.45-7.50(1H, m), 7.75(1H, d, $J=8.7$ Hz),
7.80-7.95(2H, m), 8.32(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.52(1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.12(1H, s),
9.21(1H, brs).

実施例 1 3 1



融点: 264-265 再結晶溶媒: EtOAc

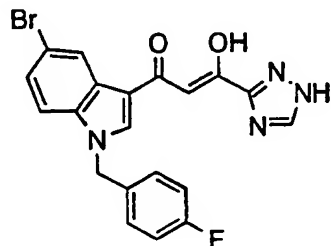
元素分析: $C_{20}H_{15}ClN_4O_2$ として

計算値(%): C, 63.41; H, 3.99; N, 14.79; Cl, 9.36.

実測値(%): C, 63.52; H, 4.17; N, 14.48; Cl, 9.15.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 5.55(2H, s), 7.09(1H, s), 7.26-7.36(6H, m), 7.65(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.23(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.63(1H, brs), 8.98(1H, s)

実施例 1 3 2



融点: 265-268°C 再結晶溶媒: EtOAc

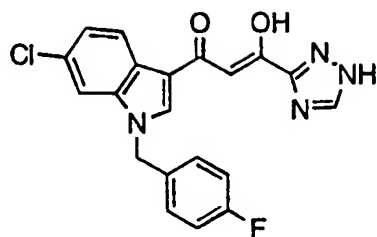
元素分析: $C_{20}H_{14}BrFN_4O_2 \cdot 2.3H_2O$ として

計算値(%): C, 49.77; H, 3.88; N, 11.61; Br, 16.55; F, 3.94.

実測値(%): C, 49.64; H, 3.76; N, 11.70; Br, 16.73; F, 4.02.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 5.54(2H, s), 7.09(1H, s), 7.18(2H, t, $J=9.0$ Hz), 7.40-7.47(3H, m), 7.64(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.39(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.64(1H, s), 8.97(1H, s).

実施例 1 3 3



融点: 260-263℃ 再結晶溶媒: EtOAc-dioxane

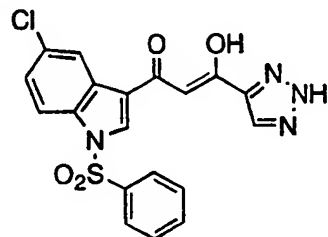
元素分析: $C_{20}H_{14}ClFN_4O_2$ として

計算値(%): C, 60.54; H, 3.56; N, 14.12; Cl, 8.93; F, 4.79.

実測値(%): C, 60.39; H, 3.61; N, 14.25; Cl, 8.87; F, 4.80.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 5.54 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.16-7.26 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, 1.8Hz), 7.43-7.50 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.64 (1H, s), 8.95 (1H, s).

実施例 1 3 4



融点: 236-239 再結晶溶媒: EtOAc

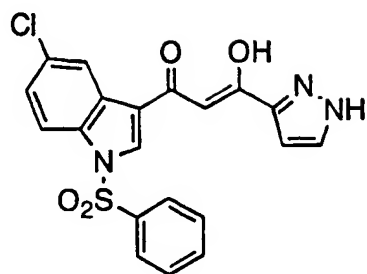
元素分析: $C_{19}H_{13}ClN_4O_4S$ 0.25 $C_4H_8O_2$ として

計算値(%): C, 53.28; H, 3.35; N, 12.43; Cl, 7.86; S, 7.11.

実測値(%): C, 53.43; H, 3.43; N, 12.23; Cl, 8.00; S, 7.38.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.33 (1H, s), 7.51 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.4Hz), 7.65-7.71 (2H, m), 7.76-7.81 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.18-8.21 (2H, m), 8.25 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.66 (1H, brs), 9.19 (1H, s).

実施例 1 3 5



融点: 219-212 再結晶溶媒: EtOAc-Et₂O

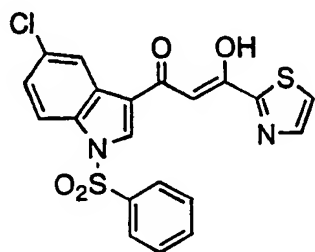
元素分析: C₂₀H₁₄ClN₃O₄S 0.2C₄H₈O₂ 0.2H₂O として

計算値(%): C, 55.63; H, 3.59; N, 9.36; Cl, 7.89; S, 7.14.

実測値(%): C, 55.62; H, 3.37; N, 9.25; Cl, 7.88; S, 7.22.

NMR(d₆-DMSO) δ : 6.95(1H, s), 7.22(1H, s), 7.49(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.65-7.70(2H, m), 7.76-7.82(1H, m), 7.93-8.05(2H, m), 8.12-8.25(3H, m), 9.13(1H, s), 13.6(1H, brs).

実施例 1 3 6



融点: 191-194 再結晶溶媒: MeOH

元素分析: C₂₀H₁₃ClN₂O₄S₂ として

計算値(%): C, 53.99; H, 2.95; N, 6.30; Cl, 7.97; S, 14.41.

実測値(%): C, 50.89; H, 2.80; N, 6.39; Cl, 7.51; S, 14.24.

NMR(d₆-DMSO) δ : 7.15(1H, s), 7.40(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.51-7.56(2H, m), 7.63-7.68(1H, m), 7.86(1H, d, J=3.3Hz), 7.95(1H, d, J=8.7Hz), 8.00-8.04(2H, m), 8.25(1H, d, J=3.3Hz), 8.29(1H, d, J=2.1Hz), 8.51(1H, s).

試験例

本発明化合物のインテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

(1) DNA 溶液の調製

アマシャムファルマシア社により合成された以下の各DNAを、KTE バッファー液(組成: 100mM KCl, 1mM EDTA, 10mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させることにより、基質 DNA 溶液 (2pmol/ml) およびターゲット DNA 溶液 (5pmol/ml) を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。

(基質 DNA 配列)

5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

(ターゲット DNA 配列)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

(2) 阻害率 (IC50 値) の測定

Streptavidin (Vector Laboratories 社製) を 0.1M 炭酸バッファー液 (組成: 90mM Na₂CO₃, 10mM NaHCO₃) に溶かし、濃度を 40 μg/ml にした。この溶液、各 50 μl をイムノプレート (NUNC 社製) のウエルに加え、4℃ で一夜静置、吸着させる。次に各ウエルを燐酸バッファー (組成: 13.7mM NaCl, 0.27mM KCl, 0.43mM Na₂HPO₄, 0.14mM KH₂PO₄) で 2 回洗浄後、1% スキムミルクを含む燐酸バッファー 300 μl を加え、30 分間ブロッキングした。さらに各ウエルを燐酸バッファーで 2 回洗浄後、基質 DNA 溶液 (2pmol/ml) 50 μl を加え、振盪下、室温で 30 分間吸着させた後、燐酸バッファーで 2 回、次いで蒸留水で 1 回洗浄した。

次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー (組成: 150mM MOPS (pH7.2), 75mM MnCl₂, 50mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V) 12 μl、ターゲット DNA (5pmol/ml) 1 μl および蒸留水 32 μl から調製した反応溶液 45 μl を加えた。さらに各ウエルに被検化合物の

DMSO 溶液 6 μ l を加え、ポジティブコントロール(PC)としてのウエルには、DMSO 6 μ l を加える。次にインテグララーゼ溶液 (30 pmol) 9 μ l を加え、良く混合した。ネガティブコントロール (NC) としてのウエルには、希釈液 (組成: 20mM MOPS (pH7.2), 400mM potassium glutamate, 1mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1mM DTT, 4M urea) 9 μ l を加えた。

各プレートを 30 $^{\circ}$ C で 1 時間インキュベート後、反応液を捨て、燐酸バッファーで 2 回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体 (ヒツジ Fab フラグメント: ベーリンガー社製) を 100 μ l 加え、30 $^{\circ}$ C で 1 時間結合させた後、0.05 % Tween20 を含む燐酸バッファーで 2 回、燐酸バッファーで 1 回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッファー (組成: 10mM パラニトロフェニルホスフェート (Vector Laboratories 社製), 5mM MgCl₂, 100mM NaCl, 100mM Tris-塩酸 (pH 9.5)) を 150 μ l 加えて 30 $^{\circ}$ C で 2 時間反応させ、1 N NaOH 溶液 50 μ l を加え反応を止めた後、各ウエルの吸光度 (OD405nm) を測定し、以下の計算式に従い阻害率を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 [1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

C abs. : 化合物のウエルの吸光度

NC abs. : NC の吸光度

PC abs. : PC の吸光度

阻害率 50 % に相当する化合物濃度 (IC₅₀) を以下に示す。

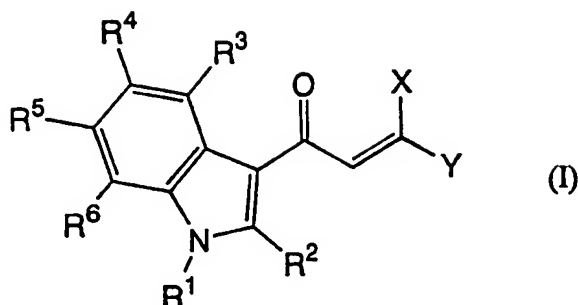
(表 9)

実施例番号	IC ₅₀ (μ g/ml)
1 (2)	0.31
2 3 (2)	0.13
6 7 (2)	0.55
7 1	1.49
7 2	0.48
8 0	3.30
8 1	3.60

(注) 実施例番号欄において、例えば “1 (2)” は、実施例 1 の工程 (2) で得られた化合物を意味する。

請求の範囲

1. 式:



(式中、

R^1 は水素、低級アルキル、シクロアルキル低級アルキル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルカルボニル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアラルキル、置換基を有してもよいアリールスルホニル、置換基を有してもよいアリールカルボニル、置換基を有してもよいヘテロアリール、置換基を有してもよいヘテロアラルキル、置換基を有してもよいヘテロアリールスルホニル、低級アルコキシカルボニル、置換基を有してもよいスルファモイル、又は置換基を有してもよいカルバモイル；

R^2 は水素、低級アルキル、低級アルキルカルボニル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアラルキル、置換基を有してもよいアリールカルボニル、置換基を有してもよいヘテロアリール、置換基を有してもよいヘテロアラルキル、置換基を有してもよいアリールチオ、置換基を有してもよいアリールスルフィニル、置換基を有してもよいアリールスルホニル、置換基を有してもよいヘテロサイクリル低級アルキルまたは置換基を有してもよいヘテロサイクリルスルホニル；

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、トリハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、エステル化されていてもよいカルボキシル、置換基を有してもよいアラルキルオキシ、又は置換基を有してもよいアリールスルホニルオキシ；

Xはヒドロキシ又は置換基を有していてもよいアミノ；

YはCOOR（Rは水素またはエステル残基）、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいヘテロアリールである。

但し、R¹、R²、R³、R⁵及びR⁶が水素；R⁴が水素、メトキシ又はクロル；Xがヒドロキシ；かつYがCOOC₂H₅である場合を除く。）

で示される化合物もしくはその互変異性体、又はそれらの製薬的に許容される塩もしくは水和物。

2. YがCOOR（式中、Rは前記と同意義である）の場合、R¹及びR²が同時に水素ではない、請求項1記載の化合物。

3. XがヒドロキシかつYがCOOR（式中、Rは前記と同意義である）の場合、R¹及びR²が同時に水素ではない、請求項1記載の化合物。

4. R¹が水素又は置換基を有していてもよいアリールスルホニルである請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

5. R²が水素、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいアラルキルである請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

6. R³、R⁴、R⁵及びR⁶がそれぞれ独立して水素又はハロゲンである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

7. R³、R⁵及びR⁶がすべて水素である、請求項6記載の化合物。

8. Xがヒドロキシである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

9. Yが置換基を有していてもよいヘテロアリールである、請求項1記載の化合物。

10. 該ヘテロアリールが、環内に少なくとも1個のN原子を有する5又は6員環である、請求項9記載の化合物。

11. 該ヘテロアリールが、テトラゾリル、トリアゾリル又はイミダゾリルである、請求項10記載の化合物。

12. R¹が水素又は置換基を有していてもよいアリールスルホニル；R²が水素、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいアラルキル；R³、R⁴、R⁵及びR⁶がそれぞれ独立して水素又はハロゲン；Xがヒドロキシ

である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物。

13. R^1 が水素又は置換基を有していてもよいアリールスルホニル； R^2 が水素、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいアルキル； R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がそれぞれ独立して水素又はハロゲン；X がヒドロキシ；Y が置換基を有していてもよいヘテロアリールである、請求項 1 記載の化合物。

14. R^1 が水素又はハロゲンにより置換されていてもよいフェニルスルホニル； R^2 が水素、ハロゲンにより置換されていてもよいフェニル又はハロゲンにより置換されていてもよいフェニルメチル； R^4 がハロゲン； R^3 、 R^5 及び R^6 が共に水素；X がヒドロキシ；Y がテトラゾリルである、請求項 13 記載の化合物。

15. $-C(O)CH=C(X)Y$ (式中、X 及び Y は前記と同意義である。) で示される基をその 3 位に有することを特徴とするインドール誘導体を、有効成分として含有する医薬組成物。

16. 請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

17. 請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物を含有するインテグラーゼ阻害剤。

18. 請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物を含有する抗ウイルス薬。

19. 請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の化合物を含有する抗 HIV 薬。

20. 請求項 17 記載のインテグラーゼ阻害剤に、逆転写酵素阻害剤及び／又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせる、抗 HIV 用合剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01547

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D209/12, 20, 22, 401/04, 403/06, 409/06, 14, 417/06,
A61K31/40, 41, 415, 44, 535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D209/12, 20, 22, 401/04, 403/06, 409/06, 14, 417/06,
A61K31/40, 41, 415, 44, 535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-208910, A (Merck & Co., Inc.), 20 August, 1993 (20. 08. 93), Claims & EP, 530907, A1 & WO, 93/05020, A1 & AU, 9222162, A & CA, 2077283, A & ZA, 9206708, A & NZ, 244131, A	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 April, 1999 (22. 04. 99)

Date of mailing of the international search report
11 May, 1999 (11. 05. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C07D209/12, 20, 22, 401/04, 403/06, 409/06, 14, 417/06,
A61K31/40, 41, 415, 44, 535

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C07D209/12, 20, 22, 401/04, 403/06, 409/06, 14, 417/06,
A61K31/40, 41, 415, 44, 535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 5-208910, A (メルク エンド カムパニー イン コーポレーテッド), 20. 8月. 1993 (20. 08. 9 3), 請求の範囲&EP, 530907, A1& WO, 93/05020, A1&AU, 9222162, A& CA, 2077283, A&ZA, 9206708, A& NZ, 244131, A	1-20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 04. 99

国際調査報告の発送日

11.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 6606